

Aus dem Städtischen Krankenhaus Wilmersdorf
Innere Abteilung
Chefärztin Frau Prof. Dr. med. I. Falck

Die perniziöse Anämie und ihr Auftreten im Alter

**Eine Untersuchung über die Häufigkeit
der Perniziosa bei geriatrischen Patienten
an Hand des modifizierten Schillingtestes (UET).**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter, Michael
Berlin-Tempelhof

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Städtischen Krankenhaus Wilmersdorf, Innere Abteilung
Chefärztin Frau Prof. Dr. med. I. Falck

Die perniziöse Anämie und ihr Auftreten
im Alter

Eine Untersuchung über die Häufigkeit der
Perniziosa bei geriatrischen Patienten an
Hand des modifizierten Schillingtestes (UET).

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Walter, Michael

Berlin-Tempelhof

Referentin: Frau Prof. Dr. med. I. Falck

Korreferent: Prof. Dr. H. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. 4. 83

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	5
1. Allgemeines	6
2. Physiologische Chemie	8
3. Physiologie	12
II. B ₁₂ -Mangelanämien	19
1. Pathogenese	20
2. Pathophysiologie	31
III. A) Diagnostische Maßnahmen und Hilfsmethoden zur Erkennung von Vit.B ₁₂ -Mangelanämien	44
1. Allgemeines zur Diagnostik	45
2. Erläuterung der einzelnen B ₁₂ -Nachweise	48
B) Kritische Betrachtung zu den einzelnen auf- geführten Nachweisen eines Vit.B ₁₂ -Mangels.	67
IV. Häufigkeit der Perniziosa im Alter	74
V. Eigene Studie	80
VI. Ergebnisse und Auswertung des Schilling-Testes im geriatrischen Krankenhaus	102
VII. Diskussion	122
VIII. Zusammenfassung	125
IX. Literaturverzeichnis	127

Erläuterung der Abkürzungen

PA	=	Perniziöse Anämie
UET	=	Urin-Exkretions-Test (modifizierter Schillingtest)
pg	=	Picogramm
μ g	=	Microgramm = Gamma
FI	=	Färbeindex
Ci	=	Curie
mr	=	Millirad
IpM	=	Impulse pro Minute
I.F.	=	Intrinsicfaktor
ng	=	Nanogramm
1g	=	$10^3 \text{ mg} = 10^6 \mu\text{g} = 10^9 \text{ ng} = 10^{12} \text{ pg}$

I. Einleitung

Betrachtung des Vitamin B₁₂

1. Allgemeines

Das Vitamin B₁₂ ist ganz allgemein als lebenswichtige Substanz der Ernährung zu betrachten. Deshalb ist es unabdingbar, dieses Vitamin in seiner Gesamtheit chemisch, physiologisch sowie pathophysiologisch genauer zu betrachten, um das komplexe Bild eines Vit.B₁₂-Mangels differentialdiagnostisch erfassen zu können.

Minot und Murphy entdeckten 1926 die therapeutische Wirksamkeit der Leber bei der Perniziösen Anämie (PA). Die Reindarstellung des antiperniziösen Prinzips gelang 1948. Unabhängig voneinander gelang es Folkers, Ricketts und Mitarbeitern in den USA, sowie Smith in England, einen Stoff zu isolieren, der in wenigen millionstel Gramm die Perniziöse Anämie (PA) zum Abklingen brachte; das Vitamin B₁₂.

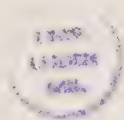
Von der Lebenswichtigkeit dieses Stoffes ausgehend und der Tatsache, daß sich bei einem älteren Menschen allein aufgrund seines Alters mehr Faktoren sammeln lassen, die zu einer B₁₂-Avitaminose führen können, ergibt sich in der Geriatrie die Notwendigkeit, die Ursachen der B₁₂-Avitaminosen, d.h. die Vit.B₁₂-Resorptionsstörung rechtzeitig zu erfassen.

Von mehreren Möglichkeiten zur genaueren Diagnose einer Vit. B_{12} -Resorptionsstörung bietet sich der UET = Schillingtest nach wie vor als Mittel der Wahl an.

Die einzelnen Untersuchungsmethoden, ihre Vorzüge und Nachteile gegenüber dem Schillingtest sollen jedoch noch an anderer Stelle genauer betrachtet werden.

Es ist notwendig, rechtzeitig die Vit. B_{12} -Resorptionsstörung anhand des UET festzustellen, um danach einschlägig therapieren zu können, noch ehe die verhängnisvollen Auswirkungen der Avitaminosen symptomatisch in Erscheinung treten und somit allgemein diagnostisch erkennbar werden.

Es soll auf den differentialdiagnostischen Wert des Schillingtestes bei bereits bestehender B_{12} -Mangelerkrankung hingewiesen werden, dessen Aussagewert allerdings im Zusammenhang mit der Anamnese und der Klinik gesehen werden muß, um bei ungestörter B_{12} -Resorption dennoch eine nutritive oder auch eine Verbrauchsavitaminose z.B. bei tumorösem Geschehen erkennen zu können.

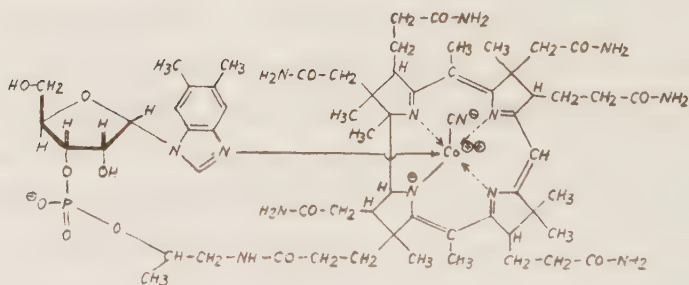


2. Physiologische Chemie

Im Jahre 1954 wurde die Struktur des Vit. B₁₂ mittels der Röntgendifferenzmethode dargestellt.

Strukturformel des Cyanocobalamins

Die Struktur zeigt eine gewisse Verwandtschaft zum Häminsystem. Es gibt eine ganze Serie von vitaminwirksamen Verbindungen dieser Art, die sich im nucleotidartig gebundenen Basenanteil und im Kobaltliganten ($\text{CN}^\ominus$, $\text{OH}^\ominus$, $\text{Cl}^\ominus$ u.a.m.) unterscheiden.



Vitamin B₁₂, $\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{N}_{14}\text{O}_{14}\text{P}_2$

Corrinoide der Vit. B₁₂-Gruppe (Graesbeck, Sebrell)

Die kompletten B₁₂-Arten enthalten ein durch α -glycosidische Bindung gekennzeichnetes Nucleotid. Der Imidazolstickstoff desselben kann bei geeigneten Bedingungen mit einem Cobaltatom koordiniert werden. Entweder fehlt bei den inkompletten B₁₂-Arten der Alkanolamin- und Nucleotidanteil oder nur der Nucleotidanteil, oder aber der Nucleotidanteil ist durch eine β -glycosidische Bindung gekennzeichnet, wodurch der Imidazolstickstoff nicht mit dem Cobaltatom koordinieren kann.

Die B₁₂-Coenzyme entsprechen den kompletten B₁₂-Arten, haben aber anstelle der anorganischen Gruppe eine organische Gruppe direkt über ein Kohlenstoffatom und das Cobaltatom gebunden. Die gegen Licht und Sauerstoff relativ stabilen kompletten und inkompletten B₁₂-Arten sind vermutlich Artefakte der B₁₂-Coenzyme

Vitamin B₁₂-Cofaktor abhängige Enzymreaktion

(Stadtman und Wood)

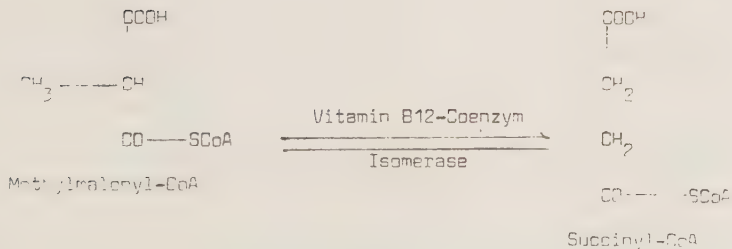


Tabelle der Vitamin B₁₂-Gruppe

(wiedergegeben nach 39) (grau bein)

Verbindung ^a	Formel und Molgewicht	Physikalische Eigenschaften	Vorkommen und biologische Eigenschaften
Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin, 5,6-Dimethylbenzimidazolcyanocobalamin)	$C_{62}H_{90}N_{14}O_{14}PCo$ 1355,46	Komplette B ₁₂ -Arten Rote Nadeln, 30,6% mehr- stündiges Erhitzen bei 100°C spektrum in Wasser: Maximum bei 278, 361, 550 nm	In der Natur nur als Coenzym vor- kommend. Zuweilen aus tierischem Gewebe, vielen Bakterienarten, Faul- schlamm, Belebtschlamm. Stimulierung der Erythrocytenausreifung im Kno- chenmark, animal protein factor. P. Aktivität bei Tieren, Wachstumsfor- derung gegenüber vielen Mikroor- ganismen.
Aquacobalamin (Vit B _{12b} , 5,6-Di- methylbenzimidazo- cyanocobalamin) Hydroxycobalamin (Vitamin B _{12a}) 5,6-Dimethylbenzimid- azolhydroxycobalamin)	$C_{62}H_{90}N_{13}O_{15}PCo$ 1347,39	Rote Nadeln, Aquoform im neutralen, Hydroxform im alkalischen Lösung spektrum in Wasser: Maximum bei 274, 350, 322 nm	Wirkung wie bei Cyanocobalamin, Zapfentherapie im menschlichen Organismus
5-Methylthiazolimid- azocyanocobalamin		Rote Nadeln	Im Belebtschlamm und Faul- schlamm. 1/3 der Cyanocobalamin- aktivität gegen perniziöse Anämie
Benzimidazolcyanocobalamin		Rote Nadeln	Im Belebtschlamm u. Faulschlamm 1/3 der Cyanocobalaminaktivität gegen perniziöse Anämie
5-Hydroxybenzimid- azocyanocobalamin (Faktor B)		Rote Nadeln	
Prostetivitamin B ₁₂ (Adeninecyanocobalamin)		Rote Nadeln	
2-Methylactonin- cyanocobalamin (Faktor A)		Rote Nadeln	
Hydrocobalamin (Faktor B, Cyanocobalamin- amin)		Inkomplette B ₁₂ -Arten Amorph	
5'-Desoxyadenosyl- cobalamin (Coenzym B ₁₂)		B ₁₂ -Coenzyme Sogenannte Blättchen, lichtempfindlich	In zahlreichen Bakterienarten, in besonderem starke (sogenannte heile), biochemisch aktive Form des Vit. B ₁₂ . Wachstumsaktivität bei Mikroorga- nismen und Kälben, antiperniziöse Aktivität wie die des Cyanocobal- amins, Dgalswirkung im menschlichen Körper
Methylcobalamin		Orange-gelbe Blättchen, lichtempfindlich	In tierischem Gewebe (Leber), Blutserum, Coenzym funktion

^a Zur Nomenklatur siehe die Empfehlung der Kommission für biochemische Nomenklatur
der IUPAC [IUPAC-IUB (Commission on Biochemical Nomenclature, Biochim. biophys. Acta
(Amst.), 197 285 (1966)]

Ganz allgemein gilt, daß das Cobalamin (Vit. B₁₂) die komplizierteste Strukturformel von allen Vitaminen besitzt. Sein Ringsystem hat eine Ähnlichkeit mit den Porphyrinen; der Unterschied liegt vor allem darin, daß eine Methingruppe fehlt. Das Cyanidion des Cyanocobalamins kann durch andere Ionen (OH, NO₂) ersetzt sein; die entsprechenden Stoffe werden als Hydroxocobalamin und Nitrocobalamin usw. bezeichnet (Karlson). Das Anion bei den B₁₂-Coenzymen ist durch einen zweiten Nucleotidrest ersetzt worden.

3. Physiologie

Der Wirkungsmechanismus des Vit. B₁₂ im Säugetierorganismus und besonders beim Menschen ist noch immer weitgehend unbekannt (Karlson 1).

Das Cobalamin ist lediglich als Antiperniziosafaktor bekannt, schon die kleinsten Mengen weniger Mikrogramm können die PA des Menschen heilen. Die PA ist durch einen starken Abfall der Erythrozytenzahl gekennzeichnet, welche als Folge einer Erythrozytenreifungsstörung anzusehen ist. Es handelt sich bei der Perniziosa nicht um einen ernährungsbedingten Vitaminmangel, sondern um eine Resorptionsstörung. Das Cobalamin (als Extrinsicfaktor) kann vom menschlichen Organismus nur dann resorbiert werden, wenn ein von der Magenschleimhaut zusätzlich gebildeter Faktor (Intrinsicfaktor) vorhanden ist. Dieser zusätzliche Faktor = Intrinsicfaktor gehört zu den Mukoproteinen: Sein Fehlen ist die eigentliche Ursache der PA.

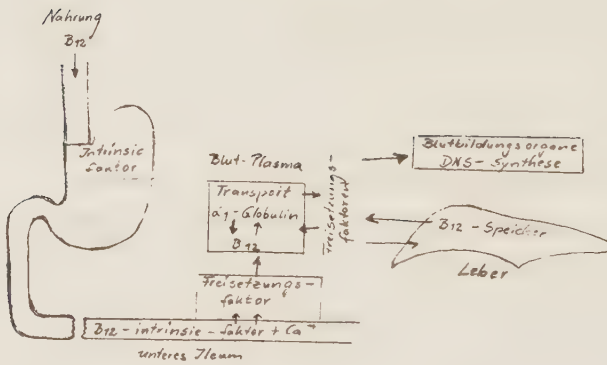
Das in der Nahrung enthaltene Vit. B₁₂ (Extrinsicfaktor) wird im Magen durch einen humoralen Faktor, nämlich dem Intrinsicfaktor, gebunden. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um ein Mucopolysaccharid aus den Zellen des Fundus und des Corpus ventriculi.

(Spatz, Castle, Cooper, Glass, Glass 1, Herbert, Herbert 1).

Nach der Sekretion des sogenannten Intrinsicfaktors, eines

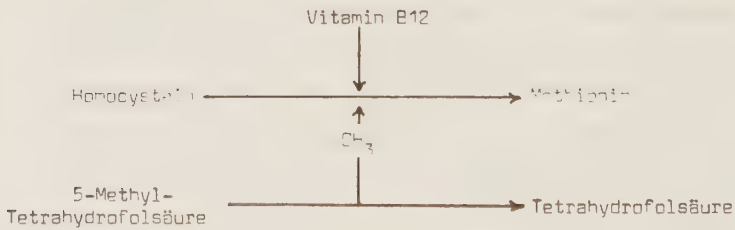
Stoffes der ganz allgemein die Aufnahme von B_{12} aus dem Darm fördert und der in der Magenschleimhaut durch die Aktivierung proteolytischer Fermente gebildet wird, kommt es zunächst zur Bildung eines Intrinsicfaktor-B-Komplexes im oberen Dünndarm. Durch das Hinzutreten von Calciumionen wird dieser Komplex (Extrinsicfaktor und Intrinsicfaktor) an besonderen Rezeptoren der Darmmucosa adsorbiert (Castle).

Mit Hilfe eines aktiven energieverbrauchenden Transportmechanismus gelangt das Vit. B_{12} schließlich in die Zellen der Darmmucosa, wo es zunächst gespeichert oder an die Leber, dem wichtigsten Depot für Vit. B_{12} , abgegeben wird. Ein spezieller Releasingfaktor verursacht die Freisetzung von Vit. B_{12} , das im Blutplasma durch die Vehikelfunktion eines α 1-Globulins zu den inneren Organen transportiert wird, wobei wiederum ein besonderer Freisetzungsmechanismus für die Speicherung von B_{12} in der Leber und die Entfaltung seiner coenzymatischen Wirkungen bei der Thymedinsynthese bzw. bei der Umwandlung der Folsäure zu wirksamer Folinsäure in den Blutbildungsorganen notwendig ist.



Weg des Vitamins B12 im Organismus (frei nach ~~x198~~ Haschen)

Beteiligung des Vitamin B12 an der Methioninsynthese (nach ~~x186~~ Donaldson)



Nach Spatz ist ein abschließendes Urteil über die Aufnahme des Vit.B₁₂ bisher noch nicht möglich, da es andere Autoren gibt (Heathcote und Heathcote 1), die aufgrund gezielter therapeutischer Effekte mit einer Vit.B₁₂-Peptidverbindung annehmen, daß der Intrinsicfaktor überflüssig wäre und allein die normal funktionierende Magenschleimhaut bei der Normacidität für die Ausbreitung und Resorption des Vit.B₁₂ ausreichen würde. Es soll ferner darauf hingewiesen werden, daß Vit.C und auch Vit.B₆ den Eiseneinbau in das Porphinmolekül bewirken bzw. stimulieren, dem später die Fixation des Häms an das Globulin folgt. Somit besteht ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren mit dem Vit.B₁₂ wie mit der Folsäure und anderen Vitaminen z.B. bei der Hämatopoese.

Von großer Wichtigkeit für die weitere Betrachtung ist, daß die physiologisch wirksame Form des Vit.B₁₂ im Organismus als Coenzym gebunden an ein spezifisches Protein, wahrscheinlich als Benzymidazolcobamid-Co-Enzym vorliegt. Nach Pribilla und Wildmans soll das Vit.B₁₂ in folgende Stoffwechselprozesse eingreifen, wobei die Enzymreaktionen meist an Mikroorganismen untersucht worden sind, die nicht in jedem Falle auf die Menschen reproduzierbar sind.

I. Die Steuerung der normalen Zellteilung durch Beeinflussung der DNS-Synthese mit Reduktion des Riboseanteils zur Desoxyribose (Blakeley). Beim Fehlen von Vit.B₁₂ kommt es dabei zu einer Verzögerung im Ablauf der Zellteilung, bei normalem Wachstum der Zellen. Züchtet man Bakterien in einem Vit.B₁₂ freien Medium, so entsteht ein unausbalanciertes Wachstum mit langfädigen Riesenzellen (Beck u. Cohen).

Dieser Effekt kommt durch die Blockierung der DNS-Synthese zustande. Ähnlich kann man sich auch die Entstehung der Megaloblasten im Knochenmark vorstellen.

II. Beteiligung bei der Methioninsynthese. Dabei werden Methylgruppen in einem vielstufigen Ablauf mit Hilfe des Vit. B₁₂ von der Folsäure auf Homozystein übertragen.

(Siehe Tabelle Seite 8)

III. Die Förderung des Abbaues verzweigter Fettsäuren durch Carboxylierung und Carboxylgruppenverschiebung (Stadtman u. Wood).

Der Normbereich der Vit. B₁₂-Serumkonzentration liegt zwischen 150 und 650 nanogramm (ng) Vit. B₁₂ pro ml (Begemann, Begemann 1). Bei der Betrachtung der Aufnahme und Ausscheidung des Vit. B₁₂ stützen wir uns auf Berechnungen aus den USA, wobei die tägliche Kost in den USA durchschnittlich 15-30 µg Vit. B₁₂ enthält (Mangay Chung et al.). Nach Heinrich sollen pro Vit. B₁₂-Gabe 1,5 µg mit Hilfe von Intrinsicfaktor, einem Mucoprotein des Magensaftes, im Ileum resorbiert werden (Glass 2), wobei der Übergang durch die Darmwand wahrscheinlich zusammen mit dem Intrinsicfaktor erfolgt (Wilson). Außerdem findet eine passive Diffusion durch die Darmwand statt (Herbert 2), die mit zunehmender Dosis logarithmisch bis zu einem Grenzwert des resorbierten Anteils von 0,9% ansteigt (Heinrich). Bei normaler Kost (in unseren Breiten) werden demnach täglich 2-5 µg und mehr Vit. B₁₂ resorbiert (Heyssel). Im Dickdarm des Menschen werden von Bakterien täglich 10-50 µg B₁₂ synthetisiert und ebensoviel

mit dem Faeces ausgeschieden. Ob nun davon noch etwas resorbiert wird, ist nicht sicher bekannt (Merzbach).

Der Vit. B_{12} -Gehalt im Serum liegt zwischen 100 und 900 ng/ml. Das Vitamin ist überwiegend als Methylcobalamin vorhanden und zu etwa 80% an α -Globulin gebunden (Transportcobalamin I).

Exogenes Vit. B_{12} wird kurzfristig auch an ein β -Globulin gebunden (Transportcobalamin II) (Hall, Chanarin). Die Halbwertszeit von intravenös appliziertem Cyanocobalamin im Serum beträgt ungefähr 6 Tage (Adams). Kleine Mengen von einigen Mikrogramm Vit. B_{12} werden im Körper retiniert, dagegen Mengen von einigen Milligramm rasch im Harn ausgeschieden. Parenteral (i.m.) verabreichtes Hydroxocobalamin wird im Körper länger retiniert als Cyanocobalamin und länger als Coenzym B_{12} (Herbert 3). Die Speicherung des Vitamins im Körpergewebe erfolgt aller Wahrscheinlichkeit nach in der Coenzymform. Der gesamte Körpervorrat des Menschen an Vit. B_{12} wird auf etwa 2-5mg (Grenzwert 1-11mg) geschätzt (Graesbeck, Heinrich, Heyssel). Die Leber enthält ungefähr 0,8mg Vit. B_{12} (Baker). Biologische Halbwertszeit des Vitamins in der Leber ungefähr 12 Monate (Adams). Nach Herbert 2 werden 0,1% der Körperreserven an Vit. B_{12} täglich eliminiert. Die Körperreserven des Menschen dürften genügen, um das Auftreten von klinischen Mangelerscheinungen für 3-8 Jahre zu verhindern (Graesbeck, Heyssel). Das Vitamin wird mit der Galle ausgeschieden. Im Harn finden sich nur geringe Mengen von 0-0,27 μ g pro Tag (Graesbeck).

Das Vit. B_{12} findet sich innerhalb der Zellen in den Mitochondrien (Svenseid). Es ist wie schon gesagt, in einer nicht näher bekannten Weise am Protein- und evtl. auch am Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel beteiligt. Die Beteiligung an der Methionin-

synthese ist für die Regenerierung der Tetrahydrofolsäure wichtig. Das Vit. B₁₂ ist von großer Bedeutung für die Hämatopoese (Stimulierung der Retikulozytose). Es ist dabei direkt oder indirekt über Folsäure an der Bildung von Desoxyribonucleotid aus Ribonucleotid beteiligt. Ungeklärt ist die Bedeutung des Vitamins für eine normale Reproduktion (am Tier besser nachgewiesen als am Menschen (Fox)) für die Reifung der Spermatozoen und für das Wachstum (Brit.med.J.).

Der Bedarf an Vitamin: Der tägliche Bedarf des Erwachsenen soll mit 0,6-1,5 µg resorbiertem Vit. B₁₂ hinreichend gedeckt sein (Heyssel, Brit.med.J.). Wünschenswert ist eine tägliche Resorption von 3-5 µg (Heyssel). Der Bedarf ist beim Säugling und während der Schwangerschaft erhöht, da die Reserven der Mutter durch den Foetus weitgehend aufgebraucht sind (Graesbeck). Die besten Quellen für das Vit. B₁₂ sind (nach abnehmender Reihenfolge): Leber, Nieren, Fleisch (Muskelfleisch), Milch. Nur geringe Mengen sind in Pflanzen enthalten (Graesbeck). Beim Kochen der Speisen bleiben mindestens 70% der Aktivität erhalten (Heyssel).

Zusammenfassend

Vitamin B₁₂-Stoffwechsel beim Menschen
(nach Heinrich 2)

Gesamtkörper-Poolgröße für Vitamin B ₁₂	~ 5 mg
Auftreten von B ₁₂ -Mangelercheinungen	250-500 µg (ca. 5-10% der Poolgröße)
Umsatzrate in 24 Std.	~ 2,55 µg
Orale Mindesaufnahme in 24 Std.	~ 3,64 µg

II. B₁₂ - Mangelanaemien

1. Pathogenese

Durch eine unzureichende Zufuhr mit der Nahrung oder aber als Folge einer verminderten Resorption kann eine Verarmung des Organismus an Vit. B_{12} auftreten. Der Tagesbedarf des Organismus an Vit. B_{12} umfaßt ca. 1-5 μ . Wenn dieser Tagesbedarf nicht gedeckt ist und somit der physiologische Vit. B_{12} -Blutspiegel, der normalerweise bei 0,3 μ /ml liegt, unter die kritische Grenze von 0,1 μ /ml absinkt, treten zwangsläufig Störungen in der Thymidinsynthese bzw. im Thymonukleinstoffwechsel ein.

Klinische Zeichen des Vit. B_{12} -Mangels mit seinen verschiedensten Spielarten entstehen, wenn der Körper von seinem ursprünglichen Vit. B_{12} -Vorrat nur noch 5-10% zurückbehält, somit nur noch über 250-500 μ Vit. B_{12} verfügt (Sturm). Damit wird eine Allgemeinerkrankung hervorgerufen, die sich in den Organen mit besonders intensivem Zellumsatz und damit besonders hohem B_{12} -Bedarf am stärksten und frühesten auswirkt (Sturm).

Für eine unzureichende Zufuhr des Vit. B_{12} mit der Nahrung spielt in erster Linie die konsequente vegetarische Ernährung eine große Ursache, die praktisch kein Vit. B_{12} enthält. Bei diesen Menschen fehlt dann allerdings meist die megaloblastische Anämie (Pribilla 2), da der Folsäuregehalt der vegetarischen Ernährung die Entwicklung der Blutarmut verhindert bzw. aufhält. Da solche Vegetarier in unseren Breiten eine Rarität darstellen, wird man im allgemeinen bei einem Patienten mit Vit. B_{12} -Mangel nach einer Resorptionsstörung zu fahnden haben. Diese kann gastrogen oder enteralbedingt sein. Eine gastrogene Resorptionsstörung besteht dann, wenn der bei Menschen nur in der Magen-

schleimhaut gebildete Intrinsicfaktor nicht in ausreichendem Maße produziert wird. Dieser fehlende Intrinsicfaktor darf nach Kanig als Hauptursache für einen Vit. B_{12} -Mangel angenommen werden.

Es gibt Anzeichen, daß es sich hierbei um eine Autoimmunkrankheit handelt (Schwartz), wobei auch Gründe dafür sprechen, daß diese Krankheit genetisch bedingt sei (Meulengracht, Neel, Wilkinson, Mosbech, Denborough, McIntyre). Nach Wokes, Harrison R.J., und Pollycove kommen als weitere Ursachen für eine Vit. B_{12} -Resorptionsstörung verschiedene Malabsorptionssyndrome in Frage. Eine enterale Störung der Vit. B_{12} -Resorption ist also dann möglich, wenn eine Veränderung der Ileumschleimhaut besteht, z.B. bei einer Ileitis terminalis. Außerdem kann der Resorptionsvorgang durch Beeinflussung des Vit. B_{12} -Intrinsicfaktorkomplexes im Darmlumen gestört werden, z.B. bei Verschiebungen des pH-Wertes, aber auch bei der Divertikulose mit Bakterienwachstum bzw. pathogenem Bakterienwachstum oder bei Parasitenbefall des Darmes z.B. mit dem Fischbandwurm (*Diphyllobothrium latum*), der einen hohen Vit. B_{12} -Bedarf hat. Diese verschiedenartigsten Ursachen eines Vit. B_{12} -Mangelzustandes sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Ein Mangel an Vit. B_{12} liegt vor: (Estren et al.)

- a) durch ungenügende orale Zufuhr (extreme Vegetarier)
- b) nicht genügende oder fehlende Intrinsicfaktor-Sekretion
(Addison'sche PA) Gastrektomie, Gastroenterostomie, Calcium-

mangel im Magen-Darm-Trakt, evtl. durch Einfluß von Calcium-austauschern (Herbert 4, Graesbeck 1), ferner Antikörper gegen den Intrinsicfaktor im Magensaft (Schade, Pribilla 3)

- c) ungenügende Resorption im Ileum (Malabsorptionssyndrom, Ileitis, Tbc, Resektion, Sprue usw.)
- d) Interferenz mit der Resorption durch Bakterien (intestinale Stase bei Blinddarmschlingen, Dünndarmdivertikulose) und durch Fischbandwurm.

Somit sei nochmals erwähnt, daß das Fehlen des Intrinsicfaktors in der achylischen Magenschleimhaut die wichtigste Voraussetzung für den Vit. B_{12} -Mangel infolge gestörter enteraler Resorption ist (Berk et al.). In seltenen Fällen tritt auch eine PA im Kindesalter auf (Sutter). Nach Pribilla 2 ist der häufigste Vit. B_{12} -Mangelzustand bei uns die genuine Perniziöse Anämie (die essentielle Anämia perniciosa = Morbus Biermer (1972) - Addison (1849)), die bei einer schleichenden Entwicklung meist in einem Alter von über 45 Jahren manifest wird. Hierbei ist charakteristisch, daß neben der megaloblastischen Blutbildung auch oft neurologische und psychische Ausfälle gefunden werden. Ferner gehört dazu, die Anacidität des Magens und eine Atrophie der Magenschleimhaut.

Neurologische und psychische Veränderungen sind häufig, was z.B. bei einem Folsäuremangel nicht vorkommt.

Ursachen des Vitamin B_{12} -Mangels (Pribilla 2)

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. Mangelhafte Zufuhr: | allgemeine Unterernährung |
| | strenge vegetarische Kost |

2. Gestörte Resorption:

- | | |
|---------------|---|
| a) gastrogen: | Perniziöse Anämie
Gastrektomie
Magenresektion
Atrophie der Magenschleimhaut
Zerstörung der Magenschleimhaut
durch chron. Gastritiden |
| b) enterogen: | Entfernung des Ileum
Zerstörung der Ileumschleimhaut
(Tumor, Entzündung)
Abnorme Bakterienbesiedelung des
Dünndarmes ("blind loop syndrom")
Enterokolische Fistel
Gestörte Rezeptorenfunktion
(für IF-B ₁₂ -Komplex)
Sprue |
| c) sonstiges: | Fischbandwurm
Pankreasinsuffizienz |

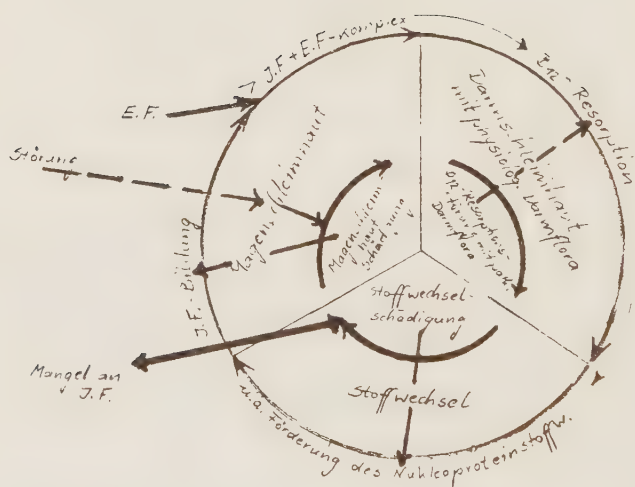
Ausgehend von einer Schädigung der Magenschleimhaut, die sec. die Intrinsicfaktor-Produktion hemmt oder reduziert, kommt es über kurz oder lang durch eine Resorptionsstörung zu einem Vit.B₁₂-Mangel und somit über die Störung des Nukleoprotein-stoffwechsels auch zu einer Schädigung der Epithelzellen der Magenschleimhaut.

Was wiederum

1. die IF-Produktion noch mehr beeinträchtigt
2. eine bestehende Achylie noch weiter fördert.

Das Sistieren der Magensekretion würde wiederum im Darm eine pathologische Darmflora zur Folge haben und damit eine bereits bestehende relative Resorptionsstörung noch verstärken.

Damit wäre der Circulus vitiosus in der Pathogenese geschlossen.



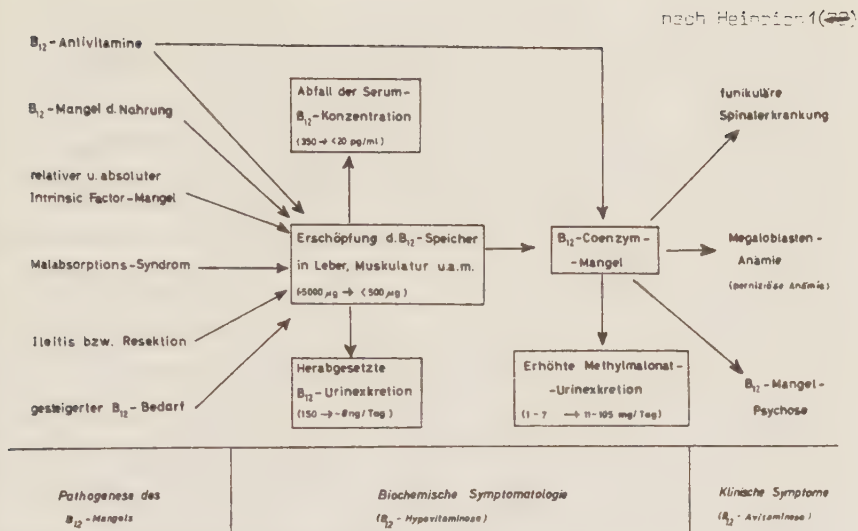


Abbildung 5: Pathogenese sowie biochemische und klinische Symptomatologie des Vitamin-B₁₂-Mangels beim Menschen

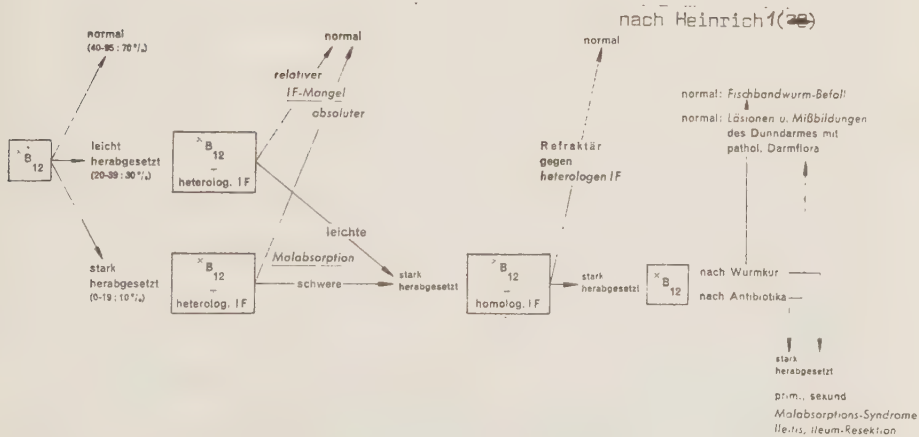


Abbildung 6: Schema der Radio Vitamin B₁₂-Diagnostik des relativen u. absoluten Intrinsic Factor-Mangels, des Malabsorptions-Syndroms u. a. m.

(nach Heinrich 1)

Neben den durch den Intrinsicfaktor-Mangel entstehenden, sog. essentiellen oder idiopathischen Vit. B_{12} -Avitaminosen, wobei als Hauptvertreter die PA und die Zustände bei Verlust der Magenschleimhaut durch Operationen (totale und partielle Gastrektomie, Entzündungen, Tumoren und iatrogene Einwirkungen (Laugen, Säuren usw.)) zu erwähnen sind (Schjonsby), gibt es in zunehmender Häufigkeit eine große Gruppe von Erkrankungen, vorwiegend des Intestinaltraktes, aber auch hämatologische, endokrinologische und autoimmunologische Krankheitsbilder, sowie Mangelerkrankung bei denen eine sog. symptomatische Vit. B_{12} -Avitaminose auftreten kann. Besonders häufig tritt ein B_{12} -Mangel bei Verlust des Ileums nach Resektion (Booth, Oxenhorn), aber auch bei anderen Dünndarmerkrankungen (Harrison H.E., Plum, Schattner) und Darmmißbildungen (Cameron, Bonsdorf, Arvantakis) auf. Es sind (Spatz) wiederholt B_{12} -Avitaminosen bei der Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa, Sprue, Coeliakie (Cooke), enterokolische Fisteln, Stenosen, Tumoren und Diverticulosen des Darmes, Parasitenbefall des Darmes (Bonsdorf, Bonsdorf 1), Lambliasis und Malabsorptionssyndrom (Castrillon-Oberndorfer, Celada), sowie Dysbakterie (Watson) beschrieben worden. Weiter auch gestörte Vit. B_{12} -Resorption bei Störungen des Gastrointestinal-Traktes bei Lepra (Kaur). Spatz konnte zweimal eine Colitis ulcerosa und zweimal eine Darmresektion in der Anamnese festhalten (Kraus, Colin).

Neunmal bestanden (Spatz) schwere Leberparenchymschädigungen mit chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose. In 16 Fällen (Spatz) war eine Magenoperation vorausgegangen. Dabei kommt es bei totaler Gastrektomie gesetzmäßig im Laufe von Jahren (MacDonald, Paulson) je nach Höhe des Vit. B_{12} -Ausgangwertes im

Körper zu einer Vit. B_{12} -Verarmung des Organismus (Deganello, Hartmann). Bei partieller Gastrektomie (Posth, Pribilla 4) ist die entsprechende B_{12} -Verarmung von der Radikalität des Eingriffes abhängig. Bei 2/3 der Resektionen nach Billroth II kommt es nur in 1-2% der Fälle zu B_{12} -Mangelerscheinungen (Wells, MacLean, Paeaeckoenen). Bei Pankreaserkrankungen mit exkretorischer Insuffizienz sind wiederholt B_{12} -Resorptionsstörungen bekannt geworden (Nieweß). Spatz beschreibt in seiner Arbeit 10 Fälle, in denen diese gemeinsam vorkommen. Nach Hartl und Tudhope besteht bei anderen endokrinen Erkrankungen ein gewisser Synergismus zwischen Myxödem und Parathyreodismus (Hurwitz, Ikkala, Reisner), Morbus Addison (Hung, Quito), sowie primärer Keimdrüseninsuffizienz.

So wurde (Graebeck 2, Jacobi) in den letzten Jahren eine kongenitale spezifische Vit. B_{12} -Malabsorption mit PA und Proteinurie beschrieben. Bei dieser Erkrankung ist der Intrinsicfaktorgehalt des Magensaftes normal. Wahrscheinlich besteht ein Block bei der Aufnahme des im Darm an Intrinsicfaktor gebundenen Vit. B_{12} in das Blut (Spatz). Letzterer weiß von 47 Fällen zu berichten, die bisher bekannt geworden sein sollen. (Sizoo). Die zunächst sehr für einen solchen Zusammenhang sprechenden Untersuchungen aus England und Dänemark (Taylor 1) ließen sich nicht generell bestätigen. Hartl fand so z.B. nur in 1/4 der PA-Fälle gegen den Intrinsicfaktor gerichtete Antikörper. Bei 90% dieser Patienten ließen sich nicht spezifische, gegen Antigene der Magenmukosa gerichtete Antikörper nachweisen. In den meisten Fällen konnte man bei Nachweis von Intrinsicfaktor-Antikörper oder Magenmukosa-Antikörper eine chronische Magenschleimhautveränderung im Sinne der Gastritis diagnostizieren.

So wären weitere Untersuchungen an größeren Reihen abzuwarten (Spatz), auch wenn man heute schon aus derartigen serodiagnostischen Befunden evtl. sehr frühzeitige, noch in der Latenz befindliche symptomarme Vit.B₁₂-Störungen erkennen kann (Marcoullis). Begemann 1 schreibt, daß bei dem größten Teil seiner Schilddrüsenerkrankungen der Vit.B₁₂-Spiegel im Normbereich lag. Er hielt diese Befunde deshalb für so wichtig, weil in den letzten Jahren Zusammenhänge zwischen der PA und Hypo- bzw. Hyperthyreosen aufgedeckt wurden. Für die Ursachen wurden immunologische Vorgänge angenommen, da bei den Schilddrüsenerkrankungen zu einem großen Prozentsatz Antikörper sowohl gegen das Schilddrüsengewebe als auch gegen Parietalzellen der Magenschleimhaut nachweisbar sind (Cox, Irvine, Mackson). Neuere Untersuchungen haben gezeigt (Begemann), daß bei einem Patienten mit einer Anacidität des Magensaftes ein deutlich höherer Prozentsatz mit Antikörpern gegen Parietalzellen, im Gegensatz zu Normaciden, gesehen wird (Papageorgiou). Weiter weisen Allen R.H. und Mitarbeiter in einer Arbeit auf die Möglichkeit und Ursache einer Cobalamin-Malabsorption bei Pankreasinsuffizienz hin.

Auf die Verbindungen der Mangelercheinungen einer B₁₂-Avitaminose mit einem Folsäuremangel ist hinzuweisen. Hierfür sind Gravide und Alkoholiker besonders auffällig.

Folgende Variationen sind möglich:

reiner B₁₂-Mangel

B₁₂-Mangel + Folsäuremangel

B₁₂-Mangel + Eisenmangel

B₁₂-Mangel + Folsäuremangel + Eisenmangel

Folsäuremangel + Eisenmangel

isolierter reiner Folsäuremangel

Der Vollständigkeit halber sollen auch die verschiedenen Ursachen eines Folsäuremangels aufgezeigt werden. Zunächst gibt es die Möglichkeit einer unzureichenden Zufuhr (bei Unterernährung) und einer Resorptionsstörung (bei tropischer Sprue, Cöliakie). Ferner kann die Wirksamkeit der Folsäure im Organismus durch bestimmte chem. Mittel (Folsäureantagonisten z.B. Zytostatika) blockiert werden (Pribilla 2). In der Bundesrepublik gilt der Folsäuremangel heutzutage als relativ selten, in anderen Ländern (Ziegenmilch) wird ein Folsäuremangel häufiger beobachtet. Besonders häufig findet sich ein Folsäuremangel (Sullivan u. Herbert) bei chron. Alkoholikern und Schwangeren, besonders im letzten Trimenon. Streiff spricht sogar von 10-25% aller Graviden. Erklärt wird die Tatsache durch den großen Bedarf des Foeten an Folsäure. Der Folsäuremangel ist nach dem Eisenmangel der wichtigste Mangelzustand der Schwangeren.

In der Nahrung liegt die Folsäure in Form von Polyglutaminfolat vor, resorbiert wird aber nur das Monoglutaminfolat (Pribilla 2). Bestimmte Antikrampfmittel (bes. das Diphenylhydantoin) hemmen offenbar die Umwandlung der Folsäure in die resorbierbare Monoglutaminform und stören so die Resorption. Nach Streiff gibt es möglicherweise auch andere Mittel, die die Folsäure-Resorption in gleicher Weise hemmen können. Streiff spricht von verschiedenen Ovulationshemmern.

Folsäure selbst ist wasserlöslich und hitzelabil. Nach Sullivan u. Herbert ist ein Folsäuremangel durch intensives Kochen der Nahrung möglich. Weiterhin lassen sich nach Sullivan u. Herbert in wenigen Wochen die Folsäurereserven des Körpers aufbrauchen. (Die sog. Ziegenmilchanämie der Kleinkinder war eine Folsäuremangelanämie.) Hierbei sei auch auf die in zunehmendem Maße benutzte Tiefkühlkost (lyophilisiertes Fleisch) und Gemüse hingewiesen (Pribilla 2), die nur noch sehr wenig Folsäure enthalten. Es soll hierbei betont werden, daß die Feststellung einer megaloblastischen Anämie nicht als Diagnose angesehen werden darf bzw. kann. Die Anämie ist immer ein differentialdiagnostisches Problem. Bei jedem Patienten mit megaloblastischem Blutbild müssen die Fragen geklärt werden, um welchen Mangel es sich handelt und welche Ursache der Mangel hat. Erst wenn beide Fragen beantwortet sind, ist die diagnostische Aufgabe gelöst und eine gezielte Therapie möglich (Pribilla 2).

2. Pathophysiologie

Der Mangel an Vit.B₁₂ bzw. die Symptome zu denen ein B₁₂-Mangel führt, umfassen folgende biochemische, zellmorphologische und neurologische Symptome (Pribilla 1).

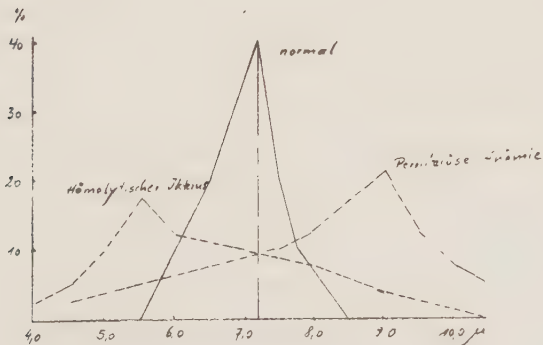
1. Verminderung des Vit.B₁₂-Gehaltes des Gewebes und des Serums, mit einer vermehrten Ausscheidung von Methylmalonat im Urin und einer erhöhten Lactathydrogenesenaktivität des Serums.
 2. Im Knochenmark ergibt sich eine megaloblastische Erythropoese mit einer Linksverschiebung der Myelopoese in riesenstabkernige Leukozyten, einer Hypersegmentation der Megakariozytenkerne und Vermehrung der Retikulumzellen. Im Blut ergibt sich eine hyperchrome Anämie mit Anisomakrozytose (Megalozytose) (Suda) , eine Leukopenie mit Hypersegmentation der Granulozytenkerne und eine Thrombopenie (Boewer). An den Schleimhautepitelien, besonders des Magen-Darm-Kanals, zeigt sich eine Vergrößerung der Zellen mit morphologischen Veränderungen der Kernstruktur. (Abe).
 3. Neurologische Erscheinungsbilder wie Paraesthesien an den Armen und Beinen, weiterhin u.U. schwere motorische und sensible Störungen, ferner spastische Paresen und Psychosen (Delot, Enk).
- Allgemein ergibt sich eine Adynamie, eine Appetitlosigkeit, eine Gewichtsabnahme, strohgelber Ikterus und allgemeine Anämiesymptome wie Tachykardie und Atemnot. Es liegt eine Allgemeinerkrankung vor, die sich besonders auf Organe mit

mit intensivem Zellumsatz auswirkt, so in erster Linie auf das blutbildende System, in dem die Störung des Nukleoproteinstoffwechsels eine Reifestörung der Erythroblasten zur Folge hat. So heißt es weiter nach Sturm, daß in den Proerythroblasten durch Ausbleiben der Reifungsmitose die Kerne nicht mehr verkleinert werden. Ferner kommt es unter Verdoppelung der Kernmasse zu einem Persistieren von Primitivriesenerythroblasten mit großem Plasmasaum um den geschädigten, feinfädigen, hellen Chromatinkern, d.h. zur Bildung von Megaloblasten, die das hämatologische Kardinalsymptom des Vit.B₁₂-Mangels darstellen. Da aber die Störung der Blutzellbildung nicht allein auf die Erythropoese beschränkt ist, kommt es somit nicht nur zur Megaloblastenbildung (Pribilla 2, Pribilla), sondern bezieht sich die Störung der Blutzellbildung auch auf die Granulozytopoese und die Thrombopoese. Also haben Patienten mit ausgeprägtem Vit.B₁₂- oder Folsäuremangel nicht nur eine Anämie, sondern auch eine Granulozytopenie und eine Thrombopenie, wobei auch an diesen Blutzellsystemen morphologische Änderungen eintreten. Nach Pribilla 2 ist der Begriff der megaloblastischen Anämie nicht mehr richtig, da er die hämatologischen Befunde beim Vit.B₁₂- oder Folsäuremangel nicht ausreichend kennzeichnet, sondern nur ein Teilsymptom in den Vordergrund rückt. Außerdem bleibt bei dem Begriff der megaloblastischen Anämie unberücksichtigt, daß die beiden Mangelzustände (Vit.B₁₂- und Folsäuremangel) noch mit zahlreichen weiteren Symptomen einhergehen, die weit über das

Gebiet der Hämatologie hinausreichen (Pribilla 2).

Die krankhaften Megaloblasten gehen z.T. rasch zugrunde oder bilden krankhafte Erythrozyten, sog. Megalozyten, deren Lebensdauer verkürzt ist. (Sehr verschiedener Größe und Formen im peripheren Blutbild = Anisozytose, Poikilozytose.) Die krankhaften Megaloblasten sind zusammen mit den Zelltrümmern nachweisbar im peripheren Blutbild. Die Retikulozyten sind als Zeichen der Reifestörung ~~sind~~ stark vermindert. Den stark vergrößerten Durchmesser der Erythrozyten zeigt die sog. Price-Jones-Kurve.

Hier eine Abbildung der Price-Jones-Kurve. Breitbasigkeit und Rechtsverschiebung ist hierfür kennzeichnend (Overzier).



Die Kurve wird gewonnen durch Messung der Erythrozyten im Ausstrichpräparat mit dem Meßokular. Typisch ist die Verlagerung des Gipfels und die Änderung der Streubreite beim hämolytischen Ikterus und der perniziösen Anämie (Brüschke).

Da die Hämoglobinbildung weniger gestört ist als die Erythrozytenbildung, ist jeder fehlgebildete Megalozyt hämoglobinreicher als der gesunde Normozyt. Deshalb liegt der Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten über 36pg bzw. der Färbeindex über 1,0 (FI).

$$\text{(Färbeindex = Hämometereinheiten)} \quad \frac{(\text{HB \%})}{20 \times \frac{\text{Erythrozytenzahl}}{\text{(Millionen pro mm}^3\text{)}}}$$

$$\text{HBE} = \frac{\text{Hämoglobin (g\% x 10)}}{\text{Erythrozytenzahl (in Millionen durch mm}^3\text{)}} \quad (\text{Kanig})$$

Nach Sturm bedingen einmal die Erythrozytenreifungsstörung und die kurze Lebensdauer der ausgereiften krankhaften Erythrozyten eine rasch fortschreitende und daher sehr perniziöse Anämie, die durch eine exzessiv gesteigerte Erythropoese nicht mehr ausgeglichen werden kann. Hierbei sei nochmals (Pribilla) auf die gleichzeitig gestörte Granulozytopoese und Thrombopenie hingewiesen, die sich in Form einer Granulozytopenie und Thrombopenie mit gleichzeitiger morphologischer Veränderung der o.g. Blutzellsysteme finden läßt. Ferner sei gleichzeitig auf die weiteren über das Gebiet der Hämatologie hinausreichenden Symptome hingewiesen z.B. neurologischer und allgemeiner Art. Der massenhafte Erythrozytenzerfall verursacht eine hämolytische Anämie mit starker Anhäufung der HB-Abbauprodukte, vor allem des Bilirubins im Plasma und in den Organen. Es handelt sich dabei in erster Linie um indirektes Bilirubin, das nicht an Glukuronsäure gebunden ist und damit auch nicht

wasserlöslich und nicht ausscheidungsfähig wäre (Sturm). Die Überschwemmung des Organismus mit diesem indirekten Bilirubin verursacht die ikterische Verfärbung der blaß-anämischen Haut und verursacht eine strohgelbe Verfärbung des Serums. Ferner zeigt das Serum aufgrund des vermehrten Erythrozytenzerfalles einen erhöhten Eisenspiegel. Ein weiteres Kriterium ist eine Dunkelfärbung des Stuhles durch erhöhte enterale Stärkobilinausscheidung. Eine erhöhte renale Urobilinausscheidung läßt den Harn rotbraun erscheinen. Es handelt sich also um eine allgemeine Hyperchromie von Serum, Haut, Stuhl und Harn (Sturm).

Der gestörte Nukleoproteinstoffwechsel wirkt sich im Knochenmark auf die Granulopoese aus. Deshalb treten im Knochenmark Riesenmetamyelozyten und riesenstabkernige Zellen auf, während in der Peripherie des Blutes die segmentkernigen Neutrophilen eine krankhafte Übersegmentierung zeigen. Im peripheren Blut besteht vielfach eine Thrombopenie mit starker Thrombozytenanisozytose. Eine evtl. daraus resultierende Blutgerinnungsstörung läßt sich sowohl im Thrombelastogramm wie an einem veränderten Gerinnungsstatus ablesen. Eine weitere Folge des B_{12} -Mangels bzw. der daraus resultierenden Nukleinstoffwechselstörung sind eine Verminderung des Prothrombingehaltes im Blutplasma, des Haptoglobins, also eine Änderung in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper, die eine verstärkte BSG bedingen (Sturm).

Mangelsymptome sind: Makrozytäre Anämie, Megaloblastose des Knochenmarks, Leukopenie, Thrombozytopenie, Glossitis, morphologische Veränderung im Gastrointestinaltrakt (die nach einer Arbeit von Arvanitakis 1 unter einer B12-Therapie wieder normalisiert werden können) und im Gegensatz zum Folsäuremangel eine progressive Degeneration der Achsenzylinder der Rückenmarksneurone (Estren et al., Spatz, McIntyre 1).

Als weiteres klinisches Bild einer Vit.B12-Avitaminose bzw. als Folge eines B12-Mangels treten lange Zeit vor dem klinischen Bild einer Anämie oder nicht selten ohne das Bild einer Anämie vieldeutige neurologische Symptome (Paraesthesien, Hyperaesthesien, Ataxie) oder psychische Veränderungen, die äthiologisch auf einen Vit.B12-Mangel bzw. Vit.B12-Resorptionsstörung zurückzuführen sind.

Funikuläre Spinalerkrankung und die Perniziosa-Psychose treten nicht selten ohne Anämie bzw. lange Zeit vor der Anämie auf (Wieck).

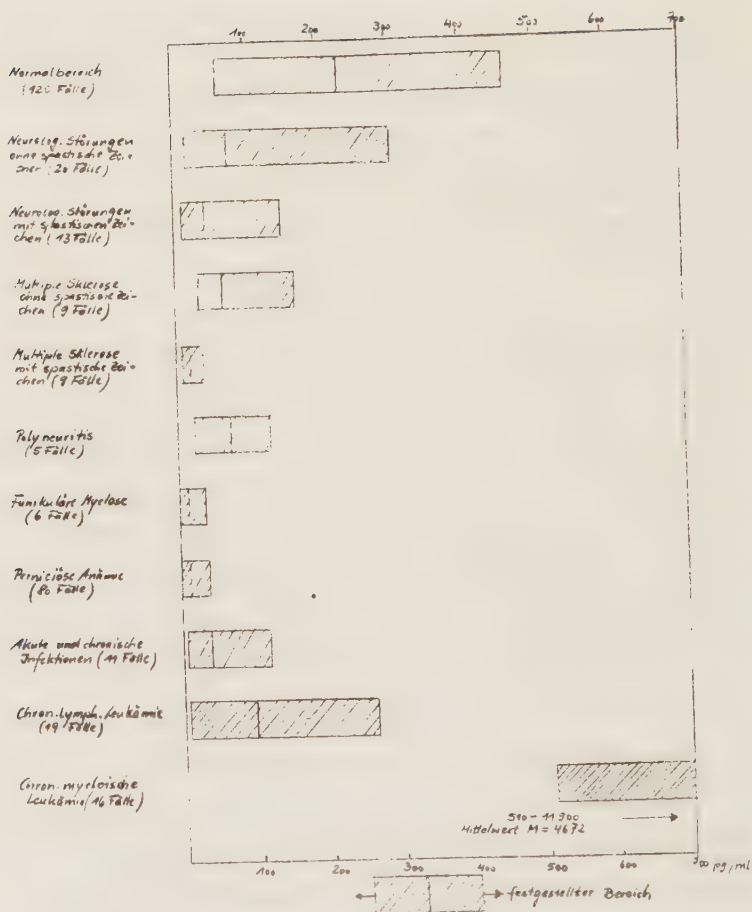
Weiterhin sollte gesagt werden, daß der Vit.B12-Gehalt des Hirngewebes beträchtlich höher ist als der Serumspiegel. Nach Coopermann ist besonders viel Vit.B12 in der Säugetierhypophyse, somit also auch in der menschlichen Hypophyse enthalten. Die B12-Konzentration des Liquor ist im Gegensatz sehr gering (Bauer).

Serumeiweiß: 6-8g/100ml

Serum-Vit.B12: 62-460 pg/ml = 0,000 062-0,000 46 μ g/ml

$$\frac{\text{Serumeiweiß}}{\text{Liquoreiweiß}} = \frac{200}{1} ; \frac{\text{Serum-Vit.B12}}{\text{Liquor-Vit.B12}} = \frac{6000}{1}$$

Dazu führt Arnstein 1 aus, daß der Vit.B₁₂-Gehalt des Rattenhirns durch Verfütterung einer B₁₂-Mangelkost deutlich herabgesetzt wird. Nach Newman soll mehr als die Hälfte des Vit.B₁₂ in der Mitochondrienfraktion vorliegen. Thompson beschreibt, daß die cerebrale Respiration bei einem Vit.B₁₂-Mangel allgemein herabgesetzt ist. Sie soll jedoch nicht parallel mit der Schwere einer Anämie einhergehen. Bussi fällt weiterhin auf, daß der Gehalt an p-Hydroxyphenylbenztraubensäure im Blut ansteigt. Nach Sinclair wirkt möglicherweise gerade diese Substanz toxisch auf die Neuronen des Rückenmarks. Wokes konnte durch Applikation von Vit.B₁₂ bei Patienten mit funikulärer Myelose den p-Hydroxyphenylbenztraubensäure-Spiegel senken. Nach Thompson scheint Vit.B₁₂ auch mit der Reduktion von Disulfidbindungen zu SH-Gruppen im Zusammenhang zu stehen. Nach Ling u. Chow soll das reduzierte Glutathion im Blut bei Vit.B₁₂-Mangel abfallen und nach B₁₂-Zufuhr wieder ansteigen. Dazu konnte Boger feststellen, daß der Glutathion-Spiegel mit dem Vit.B₁₂-Spiegel des Serums parallel läuft. Er fand außerdem, daß bei älteren Patienten oftmals beide Substanzen im Serum erniedrigt waren. Für die Reduktion des Coenzyms A spielt das reduzierte Glutathion eine Rolle, dadurch ist es möglich, daß auf diese Weise auch der Kohlenhydratstoffwechsel beeinträchtigt werden kann (Thompson).



Serum-P12-Spiegel bei neurologischen Krankheiten und bei Krankheiten ohne neurologische Symptome (nach Bauer und Heinrich 1961, modifiziert)

Außer den wichtigsten Zeichen einer bestehenden Anämie, wie zunehmender Blässe, strohgelben Hautcolorid, allgemeiner Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ohrensausen, Belastungsdyspnoe und Herzklopfen sind oft gastrointestinale Beschwerden als Vorläufersymptome zu finden. Spatz konnte diese Symptome in ca. 61% aller seiner Fälle nachweisen.

Appetitlosigkeit und Abneigung gegen Fleischspeisen, ferner Gewichtsabnahme, Völlegefühl und Druckbeschwerden im Epigastrium, Aufstoßen, Blähungen, Durchfälle und Zungenbrennen werden von den Patienten beklagt. 87% seiner Patienten haben eine histaminrefraktäre Anacidität geboten. Eine neurologische Symptomatik wird in 10-70% aller Fälle gefunden (je nach neurologischer Schulung des Untersuchers). Nach Spatz bestanden bei seinen 106 Patienten ca. 60% neurologische Symptome und Ausfälle. Die funikuläre Spinalerkrankung wird von der Trias:

Paraesthesie, Tiefensensibilitätsstörung und großer motorischer Schwäche beherrscht (Wild, Bodechtel, Bremer, Erbsloh, Bremer 1).

So dominieren im Anfangsstadium meist langsam beginnende, sehr quälende und anhaltende Mißempfindungen in Form von Kribbeln, Ameisenlaufen, Pelzigkeit und Kältegefühl im Bereich der unteren Extremitäten, die auch später auf die oberen Extremitäten übergreifen. Nach Spatz sind sie Ausdruck der beginnenden herdförmigen Auflösungserscheinung an den Markscheiden der Hinterstrangbahnen. Spielmeyer hat für die dabei entstehenden schwammartigen Lichtungen in den Rückenmarkssträngen den Ausdruck Lückenfeld

oder funikulären Herd geprägt. Bodechtel hat die Topik dieser Veränderung anhand eines großen Sektionsgutes beschrieben. Er stellt dabei die besondere Vulnerabilität der langen Rückenmarksbahnen heraus (Bodechtel 2 u.3).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung, die letztendlich durch den Vit.B₁₂-Mangel ausgelöst wurde, treten besonders häufig Störungen der Tiefensensibilität mit Ataxie, motorischer Schwäche, auf, die schließlich in eine Parese übergehen kann. Eine Spastik mit Pyramidenbahnzeichen, eine Areflexie und eine Hypotonie der Muskulatur, sowie Blasen- und Mastdarmstörung sind ebenso zu bemerken. Nach Spatz wird eine Beteiligung der Hirnnerven recht selten gefunden, ebenso sei eine Optikusatrophie selten.

Hier muß nun erwähnt werden, daß im Gegensatz zu den gutbekannten neurologischen Ausfallerscheinungen, die Wohlwill erstmals beschrieben hatte, die psychischen Veränderungen zu Unrecht weniger beachtet worden waren (Büssow, Diefenbach, Ellenberg, Fraser, Goldstein, Hermann, Holmes, Illing, Koester, Langelüddecke, McAlpine, Riederer, Samson, Scheid, Strachan, Voss, Watts, Weimann, Wieck 1, Woltmann).

Die Angaben über psychische Veränderungen bis zur Psychose bei Vit.B₁₂-Mangelerkrankungen schwanken im Schrifttum zwischen 5% und 77%. Spatz fand psychische Veränderungen in ca. 37% seiner Fälle. Sie sind wie bereits Nonne beobachtet hatte, nicht Folge einer Anämie, sondern können einer evtl. später hinzutretenden Anämie viele Jahre vorausgehen (Begemann 2, Bodechtel 1, Bremer 1, Gercken, Boudin, Wieck 2).

Bonhoefer rechnete sie zum Formkreis der symptomatischen Psychosen, Bodechtel nimmt eine Abhängigkeit von der prämor-

biden Persönlichkeit des Erkrankten an und Wieck bezeichnet sie als körperlich begründbare Psychose mit Auftreten eines sog. Durchgangssyndroms, welches meist reversibel sei, aber auch in ein Abbausyndrom übergehen kann. Man sollte zwischen einfachen psychischen Veränderungen, die sehr häufig sind, und echten Psychosen unterscheiden (Spatz).

- I. Zur ersten Gruppe gehören verlangsamte, psychomotorische Reaktionen, herabgesetzte Aufmerksamkeit, Stumpfheit, Desinteresse, Gleichgültigkeit, Nachlassen des Gedächtnisses, Verwirrtheitszustände, Desorientiertheit, Unruhe und Erregungszustände.
- II. Zur zweiten Gruppe gehören Wahnideen (Verfolgung, Vergiftung), akustische und optische Haluzinationen, ausgeprägtes Mißtrauen mit Angst, Reizbarkeit bis zur Aggressivität und Depressionen bis zum Suicidversuch (Spatz).

Von bisher 30 geschilderten ausgeprägten Psychosen bei Vit.B₁₂-Mangelerkrankungen war bei 14 Fällen auch eine histologische Untersuchung des Gehirns durchgeführt worden (Feraro, Holmes, Voss, Weimann, Woltmannl).

Eine Aussage, ob zwischen den gefundenen Entmarkungen im Großhirn die meist im Zentrum semioval lokalisiert waren, jedoch auch im Schläfenlappen und im Hirnstamm auftraten und der Schwere der Psychose eine Korrelation besteht, konnte bisher nicht gemacht werden. An wahrscheinlich unspezifischen oder altersabhängigen Veränderungen im Bereich der Hirngefäße, stellte man konzentrische Hyalinosen, Wandverdickungen, peri-

vasculäre Rundzellinfiltrate, Pigmentablagerungen und Ringblutungen fest. An Gliaveränderungen findet man Gliosen mit Vermehrung der Glia in und um den Entmarkungsherd, diffus oder perivascular angeordnet (Bodechtel 2 u.3, Erbslöh, Lumsden). Bodechtel beobachtete Gliarosetten in der Brücke und im verlängerten Mark (Bodechtel 2 u.3). Nervenzellveränderungen bei Perniziosapsychose sind regellos über Rinde und Stammganglien verteilt. Sie erfassen alle Stadien des Zellunterganges von Verfettung, Vakuolisierung und Pigmentierung, über Auflösung der Nisslsubstanz bis zur zentralen Chromatolyse mit Zerfall der Nervenzellen. Der Zusammenhang zur Schwere der Psychose läßt sich nicht sicher beurteilen. Eine Abhängigkeit der Psychose von der Höhe des Vit. B_{12} -Gehaltes im Körper erscheint jedoch möglich (Voss).

In ganz schweren Fällen kann auch eine funikuläre Myelose auftreten. Bauer, McIlwain gaben an, daß etwa 30-70% der Perniziosakranken Zeichen einer funikulären Spinalerkrankung (funikuläre Myelose) erkennen ließen. Die Symptome äußern sich oft durch Paraesthesien der Beine, sowie Ataxien und Störungen des Lage- und Tiefensinns. Der Serum-Vit. B_{12} -Spiegel ist bei dieser Erkrankung immer erheblich vermindert (Bauer). Die bisweilen bei der multiplen Sklerose ebenfalls erniedrigten Vit. B_{12} -Serumspiegel sind von anderen Autoren nicht bestätigt worden (Matthews). Counelle, Janzen, McDonald, Holmes, Witts geben an, daß bei einem Vit. B_{12} -Mangel bisweilen auch Polyneuropathien im Vorder-

grund des Krankheitsbildes stehen können. So kann sich im Anfang des Krankheitsbildes eine Psychose bemerkbar machen (Simpson). Die Kranken würden dann als manische, delirante, paranoide oder depressive Zustandsbilder in die Klinik eingewiesen. Einen Zusammenhang zwischen diesen Syndromen und einem Vit.B₁₂-Mangel zu erkennen bereitet oft Schwierigkeiten, da eine Psychose durch die verschiedensten Noxen ausgelöst werden kann (Kanig). Dieses Problem stellt sich vor allem differentialdiagnostisch bei Alterskranken.

Nach Spillane treten bei ca. 70% der Fälle eines Vit.B₁₂-Mangelzustandes EEG-Veränderungen auf, die sich bei einer B₁₂-Therapie in den meisten Fällen zurückbilden. Samson et al., Walton et al. beschreiben das Auftreten abnormer EEG's. Die Zunahme langsamer Theta-oder Deltaarhythmen wird allerdings unabhängig vom Schweregrad der Anämie beschrieben. Es ergibt sich die Forderung nach einer gebräuchlichen biochemischen Untersuchungsmethode bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer funikulären Myelose, da sich das Blutbild, das Sternalmark, wie auch der Magensaft z.B. bei der funikulären Myelose durchaus als unauffällig bzw. als normal erweisen können (Kanig). Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die Schwere der neurologischen Symptome nicht parallel mit der Schwere der PA einhergehen muß, worauf bereits Janzen hingewiesen hat. Ferner haben Thompson, Watts, Wieck 3, Wiener sogar festgestellt, daß Symptome von seiten des Nervensystems einer PA um viele Jahre vorausgehen können.

III. ⁴ Diagnostische Maßnahmen und Hilfsmethoden
zur Erkennung von Vit.B₁₂-Mangelanämien

1. Allgemeines zur Diagnostik.

Die aufgeführten Symptome eines Vit.B₁₂-Mangels, deren Entwicklung und Schweregrad jeweils vom Ausmaß und von der Dauer des Vit.B₁₂-Mangels abhängen, werden in unterschiedlicher Weise für die Diagnosestellung der B₁₂-Avitaminosen ausgenutzt. Obwohl der entscheidende Nachweis des bei uns nicht seltenen Mangelzustandes durch die Feststellung eines verminderten Vit.B₁₂-Gehaltes des Serums möglich ist, wird dieses Verfahren z.Zt. nur an wenigen Stellen regelmäßig durchgeführt (Pribilla 1). Auch die übrigen biochemischen Veränderungen haben für die Diagnose des Vit.B₁₂-Mangels bisher nur wenig Beachtung gefunden. Der Nachweis morphologischer Änderungen an Epithelzellen hat vorwiegend wissenschaftliches Interesse. Da die neurologischen Ausfälle nicht immer eindeutig sind, bleibt den hämatologischen Symptomen die größte Bedeutung für die Diagnose. Bestätigen läßt sich diese Diagnose durch die Feststellung eines verminderten Vit.B₁₂-Gehaltes im Serum oder durch den therapeutischen Effekt einer parenteralen Vit.B₁₂-Zufuhr. ^(Fischer H.) Sollten jedoch neurologische Erscheinungen fehlen, sollte man auch an einen Folsäuremangel denken (Gravide, Alkoholiker, Patienten mit Malabsorptionssyndrom und bei Menschen, die mit krampfhemmenden Medikamenten behandelt wurden oder werden). Die hämatologischen Veränderungen sind die gleichen wie beim Vit.B₁₂-Mangel, allerdings mit weniger konstanter Leukopenie und meist geringer ausgeprägter Anisomakrozytose.

Man kann diese Diagnose sichern durch die Feststellung eines verminderten Polsäuregehaltes im Serum oder durch den Nachweis einer gesteigerten Ausscheidung von Forminoglutaminsäure im Urin nach oraler Gabe von Histidin.

Beim Vorliegen eines Vitamin-Mangels sollte man die Frage nach der Ätiologie klären (Ward, Marti, Shojania). Neben der genuinen PA kommen zahlreiche andere Ursachen in Betracht. Eine gute Hilfe für die Differenzierung der pathogenetischen Möglichkeiten sind die in den letzten Jahren entwickelten Untersuchungsverfahren mit radioaktiv markiertem Vit. B_{12} . Hierbei wird nach oraler Gabe einer Testdosis von markiertem Vit. B_{12} das Ausmaß der Resorption dieses Vitamins aus dem Magen-Darm-Kanal geprüft. Eine solche Prüfung ist unter Verwendung von radioaktiv markiertem Vit. B_{12} mehr oder weniger leicht durchführbar. Nach oraler Gabe einer Testdosis von radioaktivem B_{12} wird festgestellt, wie viel von dieser Dosis im Körper zurückbleibt. Die ersten 6 der 7 anwendbaren Verfahren zur Feststellung eines B_{12} -Mangels arbeiten im Prinzip nach der eben geschilderten Methode.

- a. Beim Leberuptake-Test kann durch die Registrierung der radioaktiven Impulse über der Leber festgestellt werden, ob und in welchem Maße eine Speicherung in diesem Organ eintritt.
- b. Beim Plasmatest kann aus dem Verhalten der Radioaktivität im Blut auf die Größe der Resorption geschlossen werden.

c. Die Gesamtkörperaktivitätsmessung.

Hierbei kann die Resorption durch Messung des Patienten mit einem Wholebody-Counter vor und nach Verabreichung der Testdosis festgestellt werden.

d. Im Faeces-Exkretions-Test kann die im Stuhl ausgeschiedene Menge von radioaktivem Vit.B₁₂ mit der Testdosis verglichen werden (Pribilla 5).

e. Die Doppeltracer-Methode.

Bei dieser Methode ist die simultane Verabreichung von 2 Kapseln mit verschiedenen Isotopen entwickelt worden. Die gut diskriminierbaren Gammaspektren beider Nukleide ermöglichen problemlos die getrennte Messung.

f. Vit.B₁₂-Konzentrationsbestimmung.

Dieses Verfahren zum Vit.B₁₂-Nachweis bedient sich jedoch keiner Isotopen, sondern zeigt einen direkten Nachweis des Vit.B₁₂-Gehaltes im Serum durch mikrobiologische Bestimmungsmethoden.

g. Beim Schillingtest kann durch die parenterale Gabe von nicht markiertem Vit.B₁₂, einer sog. Flushdosis, die renale Elimination eines Teils des aus dem Magen-Darm-Kanal resorbierten radioaktiven Vitamins erzwungen werden (Pribilla 5).

2. Erläuterung der einzelnen B_{12} -Nachweise

a. Leberuptake-Test

Bei diesem Test wird mit Isotopen markiertes Vit. B_{12} oral verabreicht. Aus der Tatsache, daß das absorbierte Vit. B_{12} in erster Linie in der Leber gespeichert wird, kann man versuchen, die Exkretionsuntersuchung durch Organaktivitätsmessungen über der Leber zu ersetzen oder zu ergänzen. Bei Normalpersonen zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der Radioaktivität in der Leber während der ersten 3 Tage nach oraler Applikation von markiertem Vit. B_{12} . Anschließend geht der Anstieg in ein Plateau über. Bei Patienten mit PA findet sich nur ein kaum merklicher Anstieg der Leberaktivität, der sich erst nach Intrinsicfaktor-Gabe normalisiert. Es ist jedoch klar, daß man mit dieser Methode keine quantitativen Werte erhält, da Organaktivitätsmessungen zwar eine Bestimmung der zeitlichen Abhängigkeit der Aktivitätskonzentration erlauben, jedoch keine absolute Messung des Anteils, der im Gesamtorgan gespeichert wurde. Um diesen Nachteil bis zu einem gewissen Grade zu vermeiden, kann man 2 Vit. B_{12} -Präparate anwenden, die mit verschiedenen Isotopen des Kobalts markiert sind, z.B. mit Kobalt 58 und Kobalt 57 oder Kobalt 60.

Das eine Präparat wird oral, das andere parenteral verabreicht. Aus dem Unterschied der Akkumulation beider Präparate in der Leber kann man, wenn man die Meßgeometrie für beide Isotopen berücksichtigt, den absorbierten Anteil berechnen (Fischer). Diesen Leberuptake-Test nennt man auch Leberinkooperationstest. In einer kritischen Betrachtung von Schmidt wird der Leber-

inkooperationstest als Routineuntersuchungsmethode wegen der Aufwendigkeit als nicht geeignet hingestellt. Eine weitere kritische Betrachtung von Pribilla 3 weist auf die relativ späten Ergebnisse dieser Methode hin, da eine genaue Messung der Radioaktivität der Leber erst dann möglich ist, wenn keine vom nicht resorbierten Vitaminanteil stammende Radioaktivität mehr im Darm vorhanden ist. Der Leberuptake-Test wurde 1954 von Glass 3 und Mitarbeitern veröffentlicht.

b. Plasmatest

Die 2. Methode zum Resorptionsnachweis von Isotopen markiertem Vit.B₁₂ ist der Plasmatest. Nach Doscherholmen, Doscherholmen 1, Mollin kann die vom Ausmaß der Resorption abhängige Radioaktivität des Blutes nach der Verabreichung einer Testdosis untersucht werden. Da das Vit.B₁₂ nach der Resorption durch den Darm im Plasma auftaucht, kann eine Bestimmung der Radioaktivität im Plasma, nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Vit.B₁₂, Rückschlüsse auf die Absorption dieser Substanz liefern. Beim Gesunden erscheinen ca. 3 Stunden nach Applikation messbare Mengen von Radioaktivität im Plasma, das Maximum wird nach 8-12 Stunden erreicht. Dagegen findet man z.B. bei Patienten mit einer PA keine merkliche Aktivität im Plasma. Nach zusätzlicher Applikation von Intrinsicfaktor finden sich wieder der Norm angenäherte Werte. Dieses Verfahren kann jedoch nur als Screening-Test gewertet werden, da man die Gesamtmenge des resorbierten Vit.B₁₂ nicht erfassen kann. Außerdem tritt während der Meßzeit bereits eine Ausscheidung der Radioaktivität über die Nieren ein (Fischer).

Diese Methode hat keine allgemeine Verbreitung finden können, da für eine genaue Messung ausreichende Aktivität in den Blutproben nur durch Verabreichung einer relativ hohen Aktivitätsmenge (bzw. bei Verwendung eines markierten Vitamins mit besonders hoher spezifischer Aktivität) zustande kommt. Die Methodik erklärt sich am besten an Hand einer Arbeit von Arkun, wobei

auch die Höhe der Aktivitätsmenge und andere notwendige Parameter und Untersuchungsmethoden dargestellt werden (Arkun). Nüchterne Patienten bekamen $2,27 - 3,18 \mu\text{Ci}$ markiertes Vit. B_{12} . Danach wurde 6 mal alle 2 Stunden, sowie nach 24 und 48 Stunden Venenblut entnommen und gegen einen Standardwert und dem Blut-leerwert des Probanden im Gammaskpektrometer gemessen. Die Gesamtblutmenge wurde nach Gewicht, Größe und Geschlecht des Patienten abgeschätzt, das Plasmavolumen aus der Gesamtblutmenge und dem Hämatokrit errechnet. Hierbei wird deutlich, daß bereits eine 5-6fach höhere Menge an markiertem Vit. B_{12} notwendig war. Dazu noch die Umstände mit den 7 mal wiederholten Venenblutabnahmen und die Fehlerquellen, die durch Schätzung der Gesamtblutmenge aus obigen Parametern entstehen. War nun der Plasmaspiegel erniedrigt, wurde der Test nach Zugabe von 10mg Intrinsicfaktor-Konzentrat wiederholt. Die höchsten Plasmaspiegel registrierte Arkun an gesunden Kontrollgruppen innerhalb von 8 Stunden, sie lagen bei 2,33%. Dieses Ergebnis wurde für eine ausreichende Sekretion des Intrinsicfaktors und normale gastrointestinale Absorptionen hingestellt. Bei Perniziosa-Kranken betrug die Resorption nach 8 Stunden im Mittel nur 0,19%. Nach Zugabe von Intrinsicfaktor stieg der Plasmaspiegel innerhalb von 8 Stunden auf 2,28% an. Vergleicht man die Prozentzahlen eines Gesunden, der nach etwa 8 Stunden 2,33% der verabfolgten hohen Dosis im Blutplasma nachweisen konnte, so liegen wie angeführt pathologische Werte im 0,2 Bereich.

Bedenkt man hingegen, daß z.B.

- a) die jeweilige Zerfallsquote der Radioisotope
- b) ein Verlust durch die individuelle Nierenausscheidung (die Resorption kann sich über 8 Std. hinziehen)
- c) eine Erhöhung der Serumwerte durch Niereninsuffizienz
- d) die ungleiche Verteilung im Blutkreislauf, aufgrund vieler Faktoren

als Unsicherheitsfaktoren kalkuliert werden müssen, so erscheint dieser Test relativ aufwendig (England).

Dieser Plasmatest sollte wie Pribilla 3 ausführt nicht in die Routinediagnostik eingereiht werden. Fischer und Wells lassen ihn lediglich als Screening-Test gelten. Ein wichtiger Faktor (Coiner) ist die langanhaltende Plasmaradioaktivität und die um das mehrfach gesteigerte Belastung an Radioaktivität, die sich natürlich bei Niereninsuffizienten besonders bemerkbar machen muß. Somit würde man den Plasmatest nicht wie Coiner anführt dem Schillingtest bei Niereninsuffizienten vorziehen; sondern vielmehr die Ganzkörperzählmethode, die erstens genauer und zweitens nur ein Bruchteil an Radioaktivitätsbelastung für den Probanden im Gegensatz zum Plasmatest ausmacht.

Auf eine neue Methode der Radioisotopenbestimmung von Serumfaktoren weist eine Arbeit von N'Doye u.a.

c. Die Gesamtkörperaktivitätsmessung zur Resorptionsmessung
radioaktiv markiertem Vit. B_{12}

Die Radiovitamin- B_{12} -Gesamtkörperretentionsmessung darf als die exakteste Methode der Vit. B_{12} -Resorptionsteste angesehen werden (Schmidt).

Im Gegensatz zu all den anderen Verfahren wird hier im Körper retiniertes Radiovitamin B_{12} nicht indirekt, sondern direkt im Ganzkörperzähler bestimmt.

Mögliche Fehlerquellen des in der Klinik am meisten verbreiteten Schillingtestes; wie mangelnde Sorgfalt beim Sammeln des 24^h-Urins, Vergessen der Flushinjektion; unerkannte Nierenerkrankungen und die Schwierigkeit der Interpretation von grenzwertigen Ergebnissen kommen beim Ganzkörperretentionstest zum Wegfall (Schmidt). Steht ein Ganzkörperzähler zur Verfügung, so läßt sich die Absorption von radioaktiv markiertem Vit. B_{12} durch Ermittlung der im Körper des Patienten verbleibenden Radioaktivität messen. Dieses Vorgehen ist die genaueste und eleganteste Methode, da sie bei einwandfreier Kalibrierung des Gerätes die Meßfehler, die durch unvollständige Urinsammlung entstehen, vermeidet. Da die große Nachweisempfindlichkeit eines Ganzkörperzählers eine Verminderung der notwendigen Testdosis von radioaktivem Kobalt erlaubt, kann man die Strahlenbelastung des Patienten bei der Untersuchung außerdem erheblich herabsetzen.

d. Der FET oder Faeces-Exkretions-Test

Mit dem FET, zur Feststellung des resorbierten Anteils von Isotopen markiertem Vit.B₁₂, kann ein einfacher Bilanzversuch durchgeführt werden, bei der die Differenz zwischen der oral verabreichten und der im Stuhl wiedergefundenen Menge von radioaktivem Vit.B₁₂ Auskunft über das Ausmaß der Resorption gibt (Heinle). Unter der Voraussetzung, daß sorgfältig gearbeitet wird, kann die resorbierte Menge quantitativ bestimmt werden. Nach einer Zusammenstellung von Mollin 1 werden normalerweise etwa 56-77% einer Testdosis von 0,1 - 1 μ g Vit.B₁₂ resorbiert. Natürlich stellt die Notwendigkeit den Stuhl der Versuchsperson, wegen der langsamen Ausscheidung des nicht resorbierten Vitamin-Anteils über einen Zeitraum von etwa 7 Tagen nach Verabreichung der Testdosis, sammeln zu müssen, einen großen Nachteil für alle Beteiligten dar. Außerdem liegt dadurch das Ergebnis erst relativ spät vor. Der FET wird so von allen Beteiligten nur äußerst ungern durchgeführt. Abgesehen davon stellt das Stuhlsammeln bzw. die Ausscheidung des Stuhls über 7 Tage einen gewissen Unsicherheitsfaktor dar, der bei der Bilanzierung eine Rolle spielen muß. Aus der praktischen Erfahrung weiß man, wie oft es vorkommt, daß der Stuhl durch spontane Urinbeimengung für eine Bilanzierung verfälscht wird, da bei einer Stuhlsammlung von 7-8 Tagen ~~über den Urin~~ bereits resorbiertes Vit.B₁₂ im Urin wieder ausgeschieden wird. Es erübrigt sich auch bei diesem Verfahren auf die Fehlermöglichkeiten hinzuweisen, die sich durch das ungenaue Sammeln des Stuhls ergeben. Die Voraussetzung für die Durchführbarkeit dieses Ver-

fahrens dürften sich mit denen der Ganzkörperzählmethode decken. Man darf ganz allgemein den FET als Bilanzierungstest ansehen, er verkörpert eine Vorstufe der Ganzkörperzählmethode. Letztere mag durch die Tatsache, daß nunmehr der Faeces nicht mehr gesammelt werden braucht, sondern lediglich die im Körper verbleibende resorbierte Isotopenmenge gemessen werden braucht, den FET abgelöst haben.

e. Die Doppeltracer-Methode

Die Doppeltracer-Methode oder die Doppelisotopen-Methode bietet zur Differenzierung der PA vom intestinalen Malabsorptionssyndrom einige wesentliche Vorteile gegenüber dem klassischen Schillingtest (Bayly). Die simultane Untersuchung zweier verschiedener Vorgänge mit Hilfe zweier unterschiedlicher Radioisotope ist seit längerem bekannt^(Hjelt). Die Untersuchung des Vit. B₁₂-Stoffwechsels mit zwei verschiedenen Kobalt-Isotopen, nämlich Kobalt 57 und Kobalt 60, ist eine Möglichkeit, um die Resorption von markiertem B₁₂ im menschlichen Körper nachzuweisen. Eine gleichzeitige Untersuchung mit zwei verschiedenen Radioisotopen ist immer dann möglich, wenn diese sich in ihrer Strahlungseigenschaften wesentlich unterscheiden (Fischer). Sind beide Radioisotope Gammastrahler, so müssen ihre Gammaenergien so weit von einander liegen, daß sie mit Hilfe eines Gammaskpektrometers, eines sog. Impulshöhenanalyzers, getrennt werden können (Fischer).

Nach Bayly sind seit 1963 Versuche im Gange, um von zwei Nukleiden, von denen eins an den Intrinsicfaktor gebunden ist, eine Vereinfachung des Schillingtests möglichst auch unter Ausschaltung der Fehlerquellen anzustreben. Nach Versuchen mit Kobalt 57 und Kobalt 60 ist eine Methode nach Bell et al. mit simultaner Verabreichung von 2 Kapseln entwickelt worden, einer mit 0,5 μ Ci an Humanmagensaft gebundenem Cyanocobalamin 57 und der zweiten mit 0,8 μ Ci freiem "Kobalt 58". Die gut diskriminierbaren Gammapektren beider Nukleiden (Scholz) ermöglichten problemlos die getrennte Messung nach dem Prinzip: eine einmalige orale Applikation mit nur einer Flushdosis und einer Messung vom 24^h-Urin.

Die dabei auftretende Strahlenbelastung der Leber betrage beim Gesunden etwa 200 mr und liege jedoch im Fall von einer Malabsorption noch wesentlich niedriger. Der Prozentsatz des ausgeschiedenen Kobalt 58 entspreche dem UET 1, der des gebundenen Kobalt 57 dem des UET II des konventionellen Schillingtests. Da der Gesunde beide Isotope in gleicher Menge ausscheide, bei der Perniziosa jedoch eine Verschiebung zu Gunsten des Kobalt 57 eintrete, habe man nur das Verhältnis Prozent Kobalt 57 Exkretion dem Prozent Kobalt 58 Exkretion anzusetzen. Durch diesen Quotienten würden Urinmenge sowie mögliche Beeinflussung durch Niereninsuffizienz unkritisch.

f. Vit.B₁₂-Konzentrationsbestimmung im Serum

Bei dieser Methode zur Bestimmung des aktuellen Vit.B₁₂-Serumspiegels geht man im Prinzip folgendermaßen vor: man bestimmt die wachstumsfördernde Wirkung des Vit.B₁₂ im Untersuchungsserum auf bestimmte Mikroorganismen. Je nach Wachstum der Bakterien, das sich durch eine Trübung anzeigt, welche man optisch messen kann, ist eine Aussage über die Konzentration des Vit.B₁₂ zu machen. Nach Begemann liegt der Normbereich des Serums zwischen 150 und 650 Picogramm (pg) Vit.B₁₂ pro ml.

g. Vit.B₁₂-Absorptionstest

(UET = Urin-Exkretions-Test nach Schilling)

Den Vit.B₁₂-Absorptionstest gilt es nun genauer zu betrachten. Das Vit.B₁₂-Molekül (Cyanocobalamin) muß mit radioaktiven Isotopen markiert werden. Der UET (Schillingtest) ist mit radioaktiv markiertem Vit.B₁₂ heute die gebräuchlichste Methode zur Prüfung der Resorption dieser Verbindung. Während früher ausschließlich Kobalt 60 markiertes Vit.B₁₂ verwendet wurde, steht heute auch Kobalt 57 und Kobalt 58 signiertes Vit.B₁₂ zur Verfügung. Die Verwendung dieser Isotope setzt die ^(Chiba) Strahlenbelastung des Patienten gegenüber der Benutzung von Kobalt 60 herab. Bedient man sich des Kobalt 57 bzw. Kobalt 58 Vitamin, so hat man darüber hinaus den Vorteil, daß die 0,122 MEV-Strahlung dieses Isotops einfacher und mit höherem Wirkungsgrad nachgewiesen werden kann, als die harte Gammastrahlung des Kobalt 60 (Fischer).

Verwendete Isotopen und deren Daten.

Die für den UET angegebene Menge von radioaktivem Vit.B₁₂ ist in einer magenlöslichen Kapsel enthalten. Diese Kapsel kann leicht geschluckt werden. Für die Untersuchung entfällt die Notwendigkeit, mit gelöstem radioaktivem Vit.B₁₂ zu hantieren. Von mehreren Firmen werden solche Präparate und auch die für den UET II benötigten Intrinsicfaktor-Präparate (ebenfalls in Kapselform) geliefert. Die kühl zu lagernden Kapseln mit Cyanocobalamin enthalten meist 1 μ g Vit.B₁₂ mit einer Radioaktivität

von etwa $0,5 \mu\text{Ci}$ ^{57}Co oder ^{58}Co . Beide Isotopen sind wegen ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer Halbwertszeit für klinische Untersuchungen besonders geeignet. Die Strahlenbelastung der Patienten ist zwar auch bei Benutzung von ^{60}Co markierten Präparaten nicht so groß (Müller), doch ist sie bei Verwendung einer gleichen Dosis ^{57}Co markiertem Vit. B_{12} oder ^{58}Co markiertem Vit. B_{12} wesentlich niedriger. Die Strahlenbelastung hängt naturgemäß von verwendetem Kobaltisotop ab. Als Ganzkörperdosen werden für je $2 \mu\text{Ci}$ $^{56}\text{Co} = 260$, von $^{57}\text{Co} = 0,01$, von $^{58}\text{Co} = 3,7 - 60$ und von $^{60}\text{Co} = 600$ Millirad angegeben. Die Belastung der Nieren betrüge dann für $^{56}\text{Co} = 600$, $^{57}\text{Co} = 1$, $^{58}\text{Co} = 120$ und $^{60}\text{Co} = 1400$ mr.

Als kritisches Organ hat die Leber zu gelten, die absorbierte Dosis liegt für ^{56}Co bei 3000, für ^{57}Co bei 2,4 - 48, für ^{58}Co bei 500 und für ^{60}Co bei 1300 - 600 000 mr (Fischer).

Die Durchführung des Tests (Methodik):

Der nüchterne Patient erhält oral eine Kapsel mit 0,5 bis $1 \mu\text{Ci}$ ^{57}Co -Vit. B_{12} . Zwei Stunden später erfolgt die i.m. Injektion mit 1000 γ inaktivem (=kaltes) Vit. B_{12} . Sie dient als Flush- oder Ausschwemmdosis zur Absättigung der Vit. B_{12} bindenden Serumproteine. Dies hat zur Folge, daß jetzt eine erhebliche Exkretion von ^{57}Co -Vit. B_{12} über die Nieren erfolgt. Eine Messung des innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschiedenen ^{57}Co kann daher bei diesem Vorgehen ein Maß über die Resorption des Vit. B_{12} liefern (Fischer). Bei Normalpersonen findet sich eine Ausscheidung im Urin von 10-40% der applizierten Aktivität innerhalb

von 24 Stunden. Findet man eine Ausscheidung, die unterhalb von 5% liegt, so wird der Test unter zusätzlicher Gabe von Intrinsicfaktor wiederholt. Tritt dann ein normales Ergebnis auf, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine Perniziöse Anämie diagnostiziert werden, da diese Erkrankung durch einen idiopathischen Intrinsicfaktor-Mangel charakterisiert ist. Bleibt eine Normalisierung aus, so handelt es sich um ein sog. Malabsorptionssyndrom, eine Absorptionsstörung, die verschiedene Ursachen haben kann.

Bei der Durchführung dieses Testes müssen bestimmte Versuchsbedingungen eingehalten werden, diese wurden von Schilling erstmals angegeben, von anderen Autoren jedoch mehrfach modifiziert (Maslow, Hutchinson). Im allgemeinen sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

- a) 3 Tage vor dem Test darf kein Vit.B₁₂ verabreicht werden,
- b) um gleichmäßige Bedingungen für die Resorption der Testdosis zu haben, soll diese morgens in nüchternem Zustand verabreicht und erst mittags die erste Mahlzeit gegeben werden. Zekert fordert während 24 Stunden nach der Testdosis solle die Nahrung kein Fleisch enthalten, denn diese ist die Hauptquelle für das in durchschnittlichen Mengen von 10 g der täglichen Nahrung enthaltenen Vit.B₁₂.
- c) Die Testdosis von markiertem Vit.B₁₂ wird in 100 ml Wasser verabreicht.
- d) Das inaktive (kalte) Vit.B₁₂, die sog. Flushdosis wird im allgemeinen 2 Stunden nach Verabreichung der Testdosis i.m. injiziert (Schilling 1).

Diese Anordnung ist umstritten, manche Autoren geben die Flushdosis auch gleichzeitig (Hutchinson, Oxenhorn). Da die Resorption von Vit. B₁₂ über eine Zeitspanne von 6, ja sogar bis zu 14 Stunden in Anspruch nimmt (Best), dürfte die Zeitspanne zwischen 0 und 2 Stunden für die Resorption kaum eine nennenswerte Rolle spielen. In jedem Falle ist sie sowohl nach wenigen Minuten, als auch nach 2 Stunden, noch nicht abgeschlossen.

- e) Der Urin wird während 24 Stunden nach Verabreichung der Testdosis peinlichst genau gesammelt. Die Untersuchung des Urins nach dieser Zeitspanne hat für die routinemäßige Durchführung des UET's keinen Zweck.

Die praktische Durchführung des Tests.

Nachdem der nüchterne Patient seine Blase entleert hat, schluckt er die Testdosis von radioaktivem Vit. B₁₂ und sammelt dann für 24 Stunden den Urin. Sofort oder einige Stunden nach der Einnahme der Testdosis erhält er eine große Menge normalen Vit. B₁₂ intramuskulär als sog. Flushdosis. Nach oben genannter Nahrungskarenz kann dann die Nahrungsaufnahme wieder erlaubt werden. Die Radioaktivität des Sammelurins wird dann mit einem Szintillationszähler (Strahlungsmessgerät) bei konstanten Meßbedingungen festgestellt und in Relation mit der Radioaktivität einer Testdosis entsprechender Standardlösung verglichen.

Der mit dem Urin ausgeschiedene radioaktive Anteil der Testdosis kann so berechnet werden. Liegt dieser Anteil wesentlich niedriger

als bei Gesunden, so liegt eine Resorptionsstörung vor. Bei dem Vorliegen einer Resorptionsstörung sollte der Test mit einer Zugabe des Intrinsicfaktors wiederholt werden. Hierbei wird das Intrinsicfaktor-Präparat mit der Vit.B₁₂ Testdosis oral verabreicht.

Um eine Beziehung zwischen der im Urin der Versuchsperson festgestellten Impulszahl und der Testdosis herzustellen, muß ein Vergleichspräparat benutzt werden. Dazu wird eine Vergleichslösung hergestellt, es wird eine gleiche Kapsel in einem Liter Wasser aufgelöst. Die Radioaktivität dieser Lösung wird gemessen. Bei Kenntnis dieses Wertes kann die im Urin der Versuchsperson ermittelte Impulszahl in Prozent der Testdosis umgerechnet werden. Hierzu kann man sich auch Verdünnungsreihen der Standardpräparate z.B. zu 2, 5, 10, 15 und 20% der Testdosis herstellen. In einem Diagramm werden die gemessenen IpM des jeweiligen UET den Prozenten der Eichlösungen gegenübergestellt und somit die Prozentzahlen direkt aus dem Diagramm ablesbar. Es werden von den Firmen heutzutage Standardlösungen in den entsprechenden Prozentzahlen angeboten.

Diese Eichlösungen, wie die radioaktiv markierten Kapseln der einzelnen Chargen unterliegen einer bestimmten Halbwertszeit. Diese Halbwertszeit muß beim Alter der einzelnen Kapseln unbedingt berücksichtigt werden, um grobe Fehlerquellen zu vermeiden.

Man kann beim Schillingtest damit rechnen, daß etwa 1/3 des resorbierten radioaktiven Vit.B₁₂ in 24 Stunden mit dem Urin

ausgeschieden wird. Nach Glass 2 u. Mollin beträgt die Ausscheidung beim Gesunden unter Benutzung einer Testdosis von 1 μ g Vit.B₁₂ 7-22% der Testdosis, im Durchschnitt 14,2%; bei 0,5 μ g 15,8-39,6% im Durchschnitt 25,9%; bei einer Testdosis von 2 μ g 5,4-17,0% im Durchschnitt 10,9%.

Nach Pribilla 5 ist bei Patienten mit einer Resorptionsstörung für Vit.B₁₂ die Ausscheidung wesentlich niedriger, z.B. bei Patienten mit PA bei einer Testdosis von 1 μ g nur 0,0-2,3% im Durchschnitt 0,6%.

Bei Patienten mit nachgewiesener Resorptionsstörung sollte der UET II (UET II = Wiederholung des Schillingtestes unter gleichzeitiger Gabe einer standardisierten Intrinsicfaktorgabe in Form einer Kapsel) angeschlossen werden. Ist die Störung der Vit.B₁₂-Ausnahme Folge eines Mangels an Intrinsicfaktor, dann wird bei dieser Wiederholung die Resorption erheblich größer als im UET I (=ohne Gabe von Intrinsicfaktor) sein und meist im Normalbereich liegen. Ist aber die Resorptionsstörung nicht durch das Fehlen des Intrinsicfaktors bedingt, dann wird das Ergebnis des UET II nicht besser sein als das des UET I. Die Unterscheidung dieser beiden verschiedenen Resorptionsstörungen ist von differentialdiagnostischer Bedeutung.

Fehlermöglichkeiten des UET-Tests:

Durch unvollständiges Sammeln des 24^h-Urins oder durch Teilverlust des Urins können falsche Resultate entstehen. Dies ist ein wichtiges Problem bei alten Patienten, bei denen oftmals eine relative und absolute Urininkontinenz besteht.

Wird bei der Durchführung des UET's die Flushdosis vergessen oder eine zu geringe Dosis appliziert, so ist das Ergebnis ebenfalls nicht verwertbar.

Besteht bei einem Patienten eine Niereninsuffizienz, so kann er nicht getestet werden.

Ferner muß bei der Wiederholung eines Testes ein gewisser Sicherheitsabstand von mindestens 3 Tagen nach der letzten Ausschwemmdosis beachtet werden. Sollte die Wiederholung vor 3 Tagen vorgenommen werden, so kann durch die Ausschwemmdosis des 2. Testes noch radioaktives Vit.B₁₂ des 1. Testes in den Urin gelangen und den 2. Wert verfälschen (Pribilla 5).

Beider objektiven Betrachtung des UET's zeigen sich folgende Kriterien:

Vorteile: einfach durchzuführender Test, das Resultat liegt schnell vor, der größte Teil der Radioaktivität wird aus dem Körper wieder entfernt.

Nachteile: keine quantitative Messung der Vit.B₁₂-Resorption, ferner kann u.U. die Ausschwemmdosis gleichzeitig eine störende therapeutische Maßnahme darstellen. Patienten, die an einer Niereninsuffizienz leiden müssen von dem UET ausgeschlossen werden!

Die klinische Bedeutung des UET's:

Mit dem UET I kann auf einfache Weise beantwortet werden, ob ein Patient Vit.B₁₂ resorbieren kann oder nicht.

Liegt eine Resorptionsstörung vor, so gibt der UET II Auskunft darüber, ob diese Störung durch einen Mangel an Intrinsicfaktor bedingt ist oder ob eine von Intrinsicfaktor-Wirkung unabhängige Resorptionsstörung vorliegt. Hierbei sei auch auf die fragwürdige Bioaktivität des Intrinsicfaktors hingewiesen (Ponto). Diese beiden verschiedenen Tests erlauben also eine Aufgliederung der Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, die von großem differentialdiagnostischem Wert bei Patienten mit megaloblastischer Anämie sind.

III. B Kritische Betrachtung zu den einzelnen
aufgeführten Nachweisen eines
Vit.B₁₂-Mangels.

ad a) Leberuptake-Test

Bei den Ausführungen zum Leberuptake-Test war bereits auf die relative Aufwendigkeit des Leberinkorporationstestes für eine Routineuntersuchungsmethode hingewiesen worden.

ad b) Plasmatest

Zum Plasmatest war ebenfalls ausgeführt worden, daß diese Methode keine allgemeine Verbreitung finden kann wegen der notwendigen relativ hohen Aktivitätsmengen. (Heilmann jedoch spricht sich positiv über diese Untersuchung aus.)

ad c) Ganzkörperretentionstest

Bei der Beurteilung des Ganzkörperretentionstestes steht außer Zweifel, daß dieser Test große Vorzüge gegenüber anderen Meßmethoden bietet (Heinrich 1).

Die Tabelle (Heinrich 1) stellt die 5 gängigen diagnostischen Kobalt-Vit. B₁₂-Resorptionsteste in ihrem Pro und Contra gegenüber.

Diagnostische ⁶⁰Co-Vitamin-B₁₂-Resorptions-Tests

nach H. C. Heinrich 1

	Fäzes Exkretions- Test FET	Urin Exkretions- Test UET	Blut Konzentrations- Test BKT	Leber Inkorporations- Test LIT	Gesamtkörper Retentions- Test GKRT
Meßtechnik	in vitro	in vitro	in vitro	in vivo	in vivo
Probenmaterial	Fäzes	Urin	Blut	Leber	Gesamtkörper
Testdauer (Tage)	5-8	2-3	0,5	5-8	5-8
Quantitativer Test für B ₁₂ -Resorption	ja	begrenzt	nein	nein	ja
Fehlermöglichkeiten (Patient, Pflegepersonal)	ja	ja	nein	ja	nein
	Fäzes- Verluste	Urin- Verluste		Reproduzier- barkeit der Geometrie Leber	
Beeinflussung des Testes durch Erkrankung der ...	—	Niere	—	—	—
Beeinflussung des B ₁₂ -Stoffwechsels und der klin. Symptomatik	nein	ja	nein	nein	nein
Minimale ⁶⁰ Co-B ₁₂ -Testradioaktivität					
eingesetzt (nC)	50 (500)	50 (500)	1000	200 (600)	10
retiniert (nC)	35 (350)	20 (200)	700	140 (420)	7
„In-vivo“-Retention in % der maximal zulässigen ⁶⁰ Co-Inkorporations-Radioaktivität (= 10 µC)	0,35 (3,5)	0,2 (2,0)	7,0	1,4 (4,2)	0,07
Biologische Strahlenbelastung durch retiniertes ⁶⁰ Co-B ₁₂ (mrem/Woche) (10 µC ⁶⁰ Co = 77 mrem/Woche)	0,27 (2,7)	0,15 (1,5)	5,39	1,1 (3,3)	0,05

Die Werte für Detektoren mit geringerer spezifischer Volumeneempfindlichkeit (vgl. Pfau u. Heinrich, 1959) sind in Klammern angegeben.

Betrachtet man jedoch die Durchführung des Gesamtkörpertestes genauer, so fallen einem einige Kriterien auf, die zu diskutieren wären.

- a) Die hohe Empfindlichkeit des Gesamtkörperzählers birgt in sich einige Gefahren, geringste Mengen von verhaltenem Stuhl könnten den Wert nach 8 Tagen noch verfälschen.
- b) Bei so gering radioaktiven Dosen spielt die Zerfallsquote eine wesentliche Rolle, da nach 8 Tagen nur noch ein Bruchteil des anfänglich gegebenen Wertes vorhanden sein kann.
- c) Die Urinausscheidung spielt in 8 Tagen eine gewisse Rolle, da mit der Urinausscheidung auch Isotope verloren gehen (s.a. Herbert 2). Siehe Prinzip des UET's. Was im Gegensatz zu niereninsuffizienten Patienten eine enorme Prozentverschiebung ausmachen müßte.
- d) Es sollte nochmals auf das Kriterium hingewiesen werden, daß nach 8 Tagen der Faeces im Normalfall den Darm verlassen haben müßte, jedoch Darmmißbildungen, Divertikel, Strikturen und andere Passagebehinderungen (Appendixfüllung bei Divertikel) durch retinierte Faecesanteile das Endresultat verfälschen könnten.

Ein weitere Kriterium, das in der Geriatrie eine nicht unbedeutende Rolle spielt, wäre der Transport des Patienten zu einem jeweiligen Bodycounter. Die psychische Belastung eines älteren Patienten, der für geraume Zeit in einer verschlossenen, engen Zählkammer liegen müßte und der Abtransport.

ad d)

Zum FET-Test ist folgendes zu bemerken:

- a) Die genaue Sammlung des Faeces
- b) Belastung von Stations- und Pflegepersonal bei der Sammlung und Auswertung der Exkremeate.
- c) Das Kriterium der unvollständigen Stuhlausscheidung werden die Ergebnisse dieses Testes wesentlich beeinflussen.
Der Nachteil gegenüber dem Schillingtest liegt hier offen zutage.

ad e)

Als 5. Methode käme die Doppeltracer-Methode in Betracht.

1. Zeigt diese durch ihren Applikationsmodus bedeutende Zeiteinsparung und Vereinfachung für alle Beteiligten,
2. durch Bindung des Kobalt 57 an Magensaft generelle Unbedenklichkeit.
3. Unabhängigkeit von der Urinmenge oder Nierenauffektion.

In der Tat wäre diese Doppeltracer-Methode ein Verfahren, das mehr Beachtung in der Routinediagnostik der PA finden sollte. Bei kritischer Betrachtung fallen jedoch einige Faktoren ins Gewicht, die zu einer Ablehnung führen könnten.

- a) Labordiagnostisch müßte zunächst eine Simultanmessung bei der gammainsistierenden Radioisotope möglich gemacht werden.
- b) Stellt sich die Frage, ob nicht die an das ^{57}Co gebundene Intrinsicfaktorsubstanz bei gleichzeitiger Gabe von ^{58}Co auch dessen Resorption im Falle einer Intrinsicfaktor abhängigen Resorptionsstörung verbessern würde, somit also der Quotient verfälscht wäre!

c) Sollten beide Kapseln eine annähernd identische Intensität der Kapsel aufweisen, um nicht von vornherein den Quotienten zu verfälschen, was aber in der Praxis nicht immer so ideal zu verwirklichen ist. Variieren doch innerhalb der gleichen Chargen die einzelnen Kapseln in ihrer Intensität um durchaus auffällige Impulszahlen. Ferner wäre die unterschiedliche Zerfalls- bzw. Abklingquote zu berücksichtigen und zusätzlich, um eine genaue Messung durchführen zu können, zwei getrennte Verdünnungsreihen der Eichlösung zu führen.

Bei dieser Methode kommen laborinterne Kriterien ins Spiel, die nicht außer acht gelassen werden sollten. Zum anderen ist von vornherein eine doppelte Belastung des Patienten mit Radioisotopen notwendig, die aber nach Kenntnis der Dinge für etwa 80% der Getesteten nicht nötig wäre, wo die Aussage mit dem UET I genügen würde. Abgesehen von der Belastung des Patienten durch doppelte Zahl der Gammastrahler wäre die Teuerung des Testes durch die doppelte Gabe der Kapseln mit zusätzlichem Intrinsicfaktor sicher nicht unerheblich.

Zusammenfassend wäre auszuführen, daß der wesentliche Nachteil dieser Methode gegenüber anderen Methoden (speziell dem Schillingtest) in der nicht unerheblichen Komplizierung der praktischen Labordiagnostik liegt.

ad f)

Zur Vit. B_{12} -Serum-Konzentrationsbestimmung wäre ebenfalls eine kritische Anmerkung notwendig.

Die sich aus diesem Test ableitende Aussage und die Diagnostik

eines normalen, höheren oder erniedrigten aktuellen Vit.B₁₂-Serumspiegels ist äußerst breit gefächert und kann für sich nicht den klaren Aussagewert eines Schillingtestes über eine bestehende Perniziosa in Anspruch nehmen, denn der aktuelle Vit.B₁₂-Serumspiegel ist durch viele Faktoren beeinflusst und unterliegt damit größeren Schwankungen.

ad g)

Bei der kritischen Betrachtung des Schillingtestes fällt in erster Linie die einfach durchzuführende Methodik, die Unabhängigkeit von Zeit und Ort, die geringe Belastung des Patienten und der hohe Aussagewert des Testes ins Gewicht.

Der Nachteil bei diesem Test wird in erster Linie ^{durch} die unvollständige Urinsammlung angeführt. Hierdurch werden pathologische Ergebnisse vorgetäuscht. ^(Jacobsen) Weiterhin muß die Aussagekraft des Testes bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion äußerst kritisch betrachtet werden bzw. Patienten mit einer Niereninsuffizienz können ebenfalls ein pathologisches Ergebnis vortäuschen (Fischer).

Der Schillingtest ist lediglich als begrenzt quantitativer Test für die B₁₂-Resorption anzusehen. Es bieten sich etliche Fehlermöglichkeiten ~~am~~, die in der ungenügenden Sorgfalt bei der Durchführung des Testes zu suchen sind.

- a) Vergessen oder zu geringe Menge, der zu gebenden Flushdosis
- b) unvollständiges Sammeln des 24^h-Urins
- c) Verunreinigung des 24^h-Urins mit Faeces
- d) ungenaue Meßtechnik im nuklearmedizinischen Bereich
(Zeit u. Volumen)

- e) unsauberes Hantieren mit kontaminierten Meßbechern und anderen Geräten
- f) ungenaue Eichkurven und Verdünnungsreihen
- g) Verwerfen von Urinüberschüssen
- h) Diskrepanz zwischen theoretischer und praktischer Eichkurve
- i) unkritische Verabfolgung von radioaktiven Vit. B_{12} -Kapseln aus Chargen (die man in der Gleichheit ihrer Ladung bzw. IpM-Zahl nicht verglichen hatte).
- k) Nichtbeachtung der Halbwertszeit
- l) zu kurze Meßzeiten
- m) außer acht lassen der durch Schilling geforderten Voraussetzungen für den Test
- n) als wichtigster Punkt gilt, das außer acht lassen beschränkter Nierenfunktion oder gar einer Niereninsuffizienz des Probanden. (Patienten mit einer Niereninsuffizienz müssen vom Test ausgeschlossen werden, da falsche pathologische Werte entstehen können.)

All diese Punkte können den UET verfälschen. Mit Gabe der Flushdosis wird der B_{12} -Stoffwechsel beeinflusst und die klinische Symptomatik verfälscht.

Das ist wichtig bei der weiteren Beurteilung eines Verlaufs der Perniziosa.

IV. Häufigkeit der Perniziosa im Alter

Wie schon eingangs erwähnt, treffen bei älteren Patienten mehr Faktoren zusammen, die zu einer Vit.B12-Avitaminose führen können, als bei einem jüngeren Patienten (Waller).

Wohl führen die hämatologischen Erkrankungen, hier im besonderen die PA, in den seltensten Fällen unmittelbar zum Tode (Falck), aber der Allgemeinzustand und nicht zuletzt der neurologische und psychische Zustand, gerade des Alterskranken, werden erheblich betroffen.

Über die Häufigkeit der Perniziosa im Alter gibt es nun sehr widersprüchliche Meinungen. Die meisten Autoren sind mit Falck, Undritz, Voigt und Wood heute der Auffassung, daß es eine physiologische Altersanämie, wie sie Grawitz 1909 erstmals postuliert hat, nicht gibt. Maier äußert in seiner Arbeit die hämatologischen Probleme in der Geriatrie und schließt sich der obengenannten Auffassung an.

Bücher und Karow kommen in ihrer Arbeit zur gegenteiligen Meinung, daß nämlich die PA eine typische Alterskrankheit sei.

Auf die Widersprüchlichkeit in der Häufigkeit der Perniziosa im Alter sollte hier ausdrücklich eingegangen werden.

Auf die Frage, ob es denn die PA überhaupt noch gäbe antwortet Huhn, daß die eigentliche PA gleichbleibend häufig diagnostiziert, die sog. symptomatische PA aus verschiedenen Gründen weniger häufig gefunden werde.

In einer hämatologischen Studie (Griffiths) wurden unter 500 geriatrischen Patienten mittels der Vit.B12-Serum-Konzentrations-

bestimmung lediglich 4 Fälle einer Perniziosa gefunden. Das sind bezogen auf die Gesamtzahl 0,8%. Ein Ergebnis, das einem Trugschluß gleichkommt. Dies zeigt ebenfalls eine Arbeit von Lüthy und Straub. Hier wurden unter 3621 internmedizinisch hospitalisierten Patienten lediglich 20 Fälle mit einer megaloblastischen Anämie nachgewiesen. Von diesen 20 Fällen wurden nur 4 Fälle eines Vit.B12-Mangels und 1 Fall eines kombinierten Folsäure + Vit.B12-Mangels, sowie 5 Fälle eines fraglichen B12 oder Folsäure-Mangels gefunden.

Schlußendlich wurden in dieser Untersuchungsreihe unter 3621 Fällen nur 2 Patienten mit einer PA gefunden. Zu diesem geringen Anteil an B12-Avitaminosen gelangt man, da lediglich von pathologischen Blutbildern ausgegangen wurde.

Geht man von den tatsächlichen Verhältnissen (gerade für die Geriatrie) aus, so liegt das Ergebnis weit unter der Wirklichkeit. Andere vergleichbare Arbeiten zeigen z.T. etwas höhere Ergebnisse, gehen aber von den gleichen falschen Voraussetzungen aus. Hier sei in erster Linie die oben angeführte Studie nachvollzogen und die Problematik des aktuellen Vit.B12-Spiegels aufgezeichnet.

Die 500 geriatrischen Patienten wurden auf eine Anämie untersucht. Dabei zeigten 16% ein vermindertes Hb (auf oder unter 80%). Erst bei diesen 16% anämischer Patienten wurde der B_{12} -Serum-Spiegel untersucht, wobei man ^{bei} nur 0,8% der insgesamt 500 geriatrischen Patienten eine PA aufdeckte. An dieser Arbeit wird verdeutlicht, wie viele perniziöse Anämien mit dieser Methode, nämlich mit dem Nachweis eines aktuell erniedrigten B_{12} -Serum-Spiegels gefunden werden konnten (Griffiths). Finden sich doch oft normale Vit. B_{12} -Serum-Spiegel trotz gestörter B_{12} -Resorption (Begemann 1, Dawson), also kann anhand des Vit. B_{12} -Serum-Spiegels eine PA nicht unbedingt ausgeschlossen werden!

Dennoch hat sich die Bestimmung des Vit. B_{12} im Serum bei der Aufklärung von Vit. B_{12} -Mangelzuständen als wertvoll erwiesen. Für die PA wurde eine kritische Grenze, die bei einem Vit. B_{12} -Serum-Spiegel von 100 ng/ml lag, festgelegt (Begemann 1). War der Serum-Vit. B_{12} -Gehalt unter diese Grenze abgefallen, sollten die bekannten hämatologischen und klinischen Störungen in Erscheinung treten.

Durch Begemann 1 wurde die Frage aufgeworfen, ob bei einem größeren geriatrischen Krankengut, neben der Perniziosa, ein Vit. B_{12} -Mangel festzustellen wäre und ob sich die Höhe des Vit. B_{12} -Gehaltes im Serum mit klinischen Befunden und hämatologischen Daten korrelieren ließe. Dazu wurde der Hämoglobingehalt pro 100 ml Blut und ein Sternalmarkbefund herangezogen. Es wurde die Frage eines passageren Vit. B_{12} -Mangelzustandes, der durch andere Untersuchungen nicht erfaßt würde, gestellt.

Kahn 1 hatte bei 57 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nur einen Fall eines pathologischen Vit. B_{12} -Gehaltes aufweisen können. Begemann 1 hatte dagegen mehrere Fälle aufzuweisen. Er suchte festzustellen, ob bestimmte Krankheitsbilder, ähnlich der PA, charakteristische Vit. B_{12} -Werte aufweisen konnten, die zur Differentialdiagnose herangezogen werden könnten. Die Bestimmung des Vit. B_{12} im Serum wurde mit der biologischen Methode nach USP 16 mit Hilfe von *Lactobacillus Leichmanii* (Stamm AT 007830) durchgeführt.

Bei gesunden Patienten ermittelte Normalwerte lagen zwischen 150 und 650 ng Vit. B_{12} /ml Serum. Diese Werte stimmen mit der übrigen Literatur überein.

Bei dem Nachweis von Vit. B_{12} wurde auf Patienten verzichtet, bei denen eine direkte Vit. B_{12} -Therapie vorausgegangen war, auch wenn die Behandlung bereits Monate zurücklag. Außerdem wurde auf Patienten verzichtet, die vorher eine Antibiotika-Therapie durchgemacht hatten, weil durch Antibiotika im Serum das Wachstum des *Lactobacillus Leichmanii* gehemmt wird und fälschlich niedrige B_{12} -Werte entstehen. Diese Voraussetzungen zeigen bereits kritische Faktoren des Testes. Betrachtet man das Ergebnis dieser ausführlichen Arbeit (Begemann 1), so fällt auf, daß sich in fast allen Krankheitsgruppen Patienten mit niedrigen Vit. B_{12} -Werten finden ließen. Erwartungsgemäß zeigten die PA-Erkrankten deutlich erniedrigte Vit. B_{12} -Serum-Spiegel. Ferner fanden sich 5 Fälle mit normalem Vit. B_{12} -Spiegel trotz PA, so daß ein Vit. B_{12} -Mangel als Ursache der megaloblastischen

Veränderungen auszuschneiden hatte. Die Frage nach einem Folsäuremangel wurde diskutiert, denn mit einer Polycytämia vera und Polyglobulie ergaben sich ebenfalls eine Erniedrigung des Vit.B₁₂-Spiegels. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Polycytämie und megaloblastischen Anämien könnten (Begemann 2, Engel, Halmos, Zaraphonetis) damit erklärbar werden. Es wird der einleuchtende Verdacht geäußert, daß durch starke Zellproliferation der Erythropoese ein ständiger Mehrverbrauch an Vit.B₁₂ bestände, der letztlich in einem Vit.B₁₂-Mangel resultieren würde, der zu megaloblastischer Anämie führen könnte. Der Beweis für einen Vit.B₁₂-Mangel konnte bei den Fällen aus dem Schrifttum dadurch belegt werden, daß es nach genügender Vit.B₁₂-Zufuhr erneut zu Polycytämien kam (Begemann 1).

Ebenfalls als Folge eines vermehrten Vit.B₁₂-Verbrauchs durch gesteigerte Zellproliferation (Myoplasie) könnte der erniedrigte Vit.B₁₂-Gehalt bei Lymphadenosen angenommen werden, der in dieser Arbeit im unteren Normbereich oder darunter lag. Gleiche Beobachtungen wurden von Erdmann-Oehlecker im Gegensatz zu Mollin 2 gemacht. Es wurden weitere erniedrigte Serum-Vit.B₁₂-Spiegel bei megaloblastischen Anämien, Morbus Waldenström (M.W.) und beim Plasmozytomen beobachtet (van Dommelen, Killander). Die Ursache der Vit.B₁₂-Mangelzustände durch Mehrverbrauch bei den oben angeführten Krankheitsbildern ist denkbar.

Bei der Prüfung des Vit.B₁₂-Gehaltes im Serum, nur bei den Anämien, fällt die erstaunlich hohe Zahl von 30% mit einer B₁₂-

Hypovitaminose (unter 150 μ g/ml) auf. Bei der zusätzlichen Untersuchung des Vit. B_{12} -Serum-Spiegels bei Patienten, deren Spiegel im Normbereich lag (unter 200 ng/ml), erhöhte sich die Zahl sogar auf 50%. Das sind nun nach eigener Erfahrung durchaus überzeugende Werte. Sie zeigen, wie kritisch die akuten Vit. B_{12} -Serumwerte im Hinblick auf eine Perniziosa zu betrachten sind. Ein normaler Vit. B_{12} -Spiegel gibt noch lange keine bindende Aussage über eine tatsächlich bestehende Perniziosa. Bei Betrachtung des Vit. B_{12} -Spiegels im Zusammenhang mit anderen Krankheitsgruppen zeigten sich wiederum eine ganze Anzahl von Patienten, die einen pathologisch erniedrigten Vit. B_{12} -Gehalt im Serum aufweisen konnten. Gleichzeitig wurde herausgefunden, daß auffallend selten Manifestationen megaloblastischer Anämien zu beobachten waren. Begemann 1 schließt daraus, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um passagere Zustände handelt. Diese Annahme konnte von Begemann 1 durch spätere Kontrollen ohne therapeutische Vit. B_{12} -Zufuhr bestätigt werden, bei denen ohne therapeutische Vit. B_{12} -Zufuhr eine Normalisierung der Werte festzustellen war.

Sicher spielen für die Entstehung des B_{12} -Defizits mehrere Faktoren eine Rolle. So könnte z.B. im Verlauf von kardialen Dekompensationszuständen; ferner bei einer gestörten intestinalen Resorption (durch Stauungserscheinungen) oder bei Hepatopathien eine Änderung der Depotfunktion von Bedeutung sein (Begemann 1). Begemann 1 fällt besonders auf, daß bei erheblicher B_{12} -Hypovitaminose keine stärkere Anämie nachweisbar ist (Carmel).

Dies deutet um so mehr auf das differentialdiagnostische Problem der Perniziösen Anämie im Alter hin.

Aus dem Fehlen einer Hyperchromie bei einer heterogenen Gruppe von Patienten, die lediglich durch den Vit. B_{12} -Mangel im Serum gekennzeichnet ist, läßt sich ableiten, daß ein pathologisch erniedrigtes Vit. B_{12} nicht mit einer Hyperchromie einherzugehen braucht. Als Kriterium eines B_{12} -Mangels gilt u.U. das Auftreten von Megaloblasten im Knochenmark. Die Beziehung Vit. B_{12} -Serum-Spiegel zum Knochenmark wurde von Begemann untersucht. Von 86 untersuchten Patienten ohne megaloblastisches Knochenmark, weisen 23 (27%) einen niedrigen Vit. B_{12} -Serum-Gehalt auf. Von 35 Patienten mit megaloblastischem Knochenmark hatten 10 Fälle einen normalen B_{12} -Serum-Spiegel (Begemann 1).

Folgende Möglichkeiten wurden von Begemann zur Diskussion gestellt:

1. Der Vit. B_{12} -Mangel muß eine gewisse Zeit bestanden haben, um zu morphologisch manifesten Störungen im Nukleinsäurestoffwechsel zu führen.
2. Um eine Megaloblastose erzeugen zu können, müßten noch andere Faktoren hinzukommen.
3. Bestimmte Stoffwechselfunktionen des Vit. B_{12} können durch Folsäure übernommen werden (Begemann 1).

Nach dem oben gesagten soll nochmals betont werden, daß charakteristisch niedrige B_{12} -Serum-Spiegel wohl bei der Perniziosa

gefunden werden können, jedoch nicht gefunden werden müssen. Auf das Phänomen niedriger B_{12} -Werte im Serum sei aufgrund passagerer Mangelzustände hingewiesen. Diese Ausführungen sollen verdeutlichen, wie vielfältig die Symptomatik einer Perniziosa (bzw. eines Vit. B_{12} -Mangels) sein kann und wie schwierig die Diagnose einer Perniziosa gerade in der Geriatrie mittels der Standard-Parameter zu stellen ist (übliches Labor und schwierige Differentialdiagnose durch Multiplizität der Leiden). Die Diagnose einer Perniziosa läßt sich jedoch durch die zur Verfügung stehenden Vit. B_{12} -Resorptionsteste ungleich leichter stellen.

Die Erkennung von Perniziosa-Fällen in der Geriatrie mit nur diskret ausgeprägten hämatologischen Symptomen oder ihrem völligen Fehlen ist besonders wichtig (Mahood). Gerade bei geriatrisch Kranken, die an der Perniziosa leiden, stehen neurologische Veränderungen bzw. psychiatrische Syndrome meist depressiver Färbung im Vordergrund (Fraser, Watts).

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten solcher Fälle, die Abgrenzung von einer multiplen Sklerose, einer Polyneuritis, einer Funktionspsychose, einer endogenen Depression oder einer funikulären Spinalerkrankung sind offensichtlich (Wieck 1). Die rechtzeitige Diagnose gerade solcher Fälle ist notwendig, da sie oft für das Schicksal der Patienten entscheidend ist. Denn nur eine frühzeitig einsetzende, spezifische Behandlung kann das Fortschreiten der neurologischen Veränderung verhindern (Pribilla 3, Heinrich 3, Spatz).

Die Therapie einer frühzeitig erkannten B_{12} -Avitaminose

mit beginnenden psychischen oder neurologischen Symptomen ist eine der dankbarsten und erfolgreichsten Therapien in der Medizin überhaupt. Der Resorptionsversuch mit radioaktiv markiertem Vit.B₁₂ ermöglicht bei solchen Patienten die Entscheidung, ob eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung aetiologisch für das Krankheitsbild in Betracht kommen kann. So liegt ein sehr großes Interesse nicht nur der Neurologen (Wieck 1) an dieser diagnostischen Möglichkeit des UET's (Pribilla 3).

V. Eigene Studie

Die Durchführung des Schilling-Testes.

1970/71 wurden an der internistischen Abteilung des Städt. Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke, Berlin-Charlottenburg die folgenden Untersuchungen durchgeführt.

Um die Häufigkeit der Perniziosa im Alter zu untersuchen, sollte der tatsächliche Sachverhalt unter dem Patientengut einer rein geriatrisch-internistischen Abteilung des Städt. Krankenhauses für Chronisch- und Alterskranke, Berlin-Charlottenburg, überprüft werden. Die Patienten der inneren Abteilung dieses Krankenhauses wiesen ein Durchschnittsalter von 78 Jahren auf.

Der Schillingtest wurde in Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Abteilung des Westend-Krankenhauses, Berlin-Charlottenburg, unter der damaligen Leitung von Herrn Professor Dr.med. Glaubitt durchgeführt. Auf den schon zu dieser Zeit im Klinikum Charlottenburg der FU Berlin vorhandenen Ganzkörperzähler mußte aus verschiedenen Gründen verzichtet werden.

- a) Das Gerät stellte sich als sehr anfällig heraus und stand somit nicht ständig zur Verfügung.
- b) Da die meisten geriatrischen Patienten nicht gehfähig waren, wäre der mehrmalige Transport für alle Beteiligten zu aufwendig und zu kostspielig geworden.

Bei allen zur Verfügung stehenden Patienten der internistischen Abteilung wurde der modifizierte Schillingtest (Urin-Exkretions-Test) durchgeführt. Dabei wurden lediglich die Patienten ausge-

nommen, die durch ihren Zustand und ihr Krankheitsbild den geschilderten Voraussetzungen des Schillingtestes nicht entsprachen (s.S.83) und somit für den UET nicht in Frage kamen. (Nur eine geringe Anzahl an Patienten wies allerdings die nötigen Voraussetzung für diesen Test nicht auf.)

Bei der Reihenuntersuchung anhand des Schillingtestes wurde keinerlei Vorauswahl, etwa im Hinblick auf die hämatologischen Werte der Patienten getroffen (wie z.B. auch von Patienten, bei denen aufgrund der Anamnese oder der Klinik die Diagnose einer Perniziosa zu erwarten gewesen wäre), denn es wurden alle Patienten untersucht, die auf der Abteilung lagen. Auf diese Weise war ein überzeugender Querschnitt zur Beantwortung der Frage nach der Häufigkeit der Perniziosa bei Alterskranken zu erbringen.

Zur Methodik des Urin-Exkretions-Testes werden die beiden Vordrucke I und II angefügt.

I zeigt nochmals die Voraussetzung zum Test,
II die direkten Testanweisungen.

Da der Schillingtest bzw. UET aus den geschilderten Gründen am Krankenbett durchgeführt werden mußte, möchte ich auf einige Kriterien hinweisen, die für die Durchführung dieses Testes von Bedeutung waren.

Für das Gelingen dieser Testreihe war eine gute Organisation erforderlich. Angefangen von der Bereitstellung größerer Chargen Isotopen markierter B_{12} -Kapseln, die nach ihrer Lieferung so schnell als möglich verbraucht werden sollten, über die Bereitstellung genügend vieler spezieller Urinsammelbehälter

bis zum tatsächlichen Funktionieren des entsprechenden Szintillationszählers. Von dem Transport des eingesammelten Urins, dessen rechtzeitige Auswertung, der ausreichenden Information des zuständigen Pflegepersonals bis zu den Nachtschwestern, muß man mit allen denkbaren und undenkbaren Pannen rechnen, und jede Möglichkeit einkalkulieren. Dabei war die genügende Vorinformation der Patienten selbst besonders wichtig.

Die persönliche Information jedes einzelnen Probanden, das persönliche Verteilen der Uringläser, die jeweilige Beschriftung der Behälter bis zur schriftlichen fixierten Anweisung für zuständig verantwortliche Stationsschwestern, damit auch der Patient seinen 24^h-Urin vollständig sammelt. In diesen Kleinigkeiten liegen die größten Schwierigkeiten einer derartigen Testreihe.

Bei der Durchführung des Testes kommt es vor allem auf eine gute Zusammenarbeit mit dem zuständigen Pflegepersonal an. Man muß sich die Tatsache vor Augen halten, daß bei Stationen mit 40 und mehr Betten, bei vielen relativ inkontinenten Patienten die täglich 3-4mal völlig neu gebettet werden müssen, das Pflegepersonal voll ausgelastet war; mir aber dennoch stets mit größter Geduld und Hilfsbereitschaft entgegen kam. Nur so war es möglich, daß der Test auch bei Patienten durchgeführt werden konnte, die eine relative Harninkontinenz zeigten. Patienten mit absoluter Harninkontinenz wurde, wo immer möglich, für die Zeit des Testes ein Dauerkatheter gelegt. Bei den anderen Patienten, die eine relative Harninkontinenz auf-

wiesen, wurde es so gehandhabt, daß die Patienten ca. alle 2 Stunden auf die Bettpfanne gehoben wurden. Die damit entstandene zusätzliche Arbeit des Pflegepersonals möchte ich hierbei nochmals würdigen.

Mit Einverständnis von Herrn Prof. Dr.med. Glaubitt, seinerzeit Leiter der nuklearmedizinischen Abteilung des Westend-Krankenhauses der FU Berlin, führte ich nach Anlernung selbst die technischen Arbeiten durch und zwar in den Abend- und Nachtstunden, um die Geräte zur gegebenen Zeit ausnutzen zu können.

Herr Professor Glaubitt war so freundlich, mich in die praktische und theoretische Durchführung dieses Testes genau einzuweisen und meine Tätigkeit zu überwachen.

Vor Untersuchung jedes einzelnen Probanden wurde ein Erhebungsbogen (Anlage Nr. 1 u. 1a) ausgefüllt, der neben den klinischen Befunden, Diagnosen, Anamnese und die zur Verfügung stehenden Laborwerte erfassen sollte. Nach diesen Erhebungsbögen wurden alle Patienten erfaßt und speziell unter Berücksichtigung des Kreatininwertes beurteilt, ob sie für den Schillingtest infrage kamen. Der hauseigene kritische Kreatinin lag derzeit bei 2,0mg%. Danach wurde der Test nach den angeführten Vorschriften durchgeführt (Anlage 1 u. 1a). Die Flushdosis (1000 μ B₁₂) i.m. wurde in der Testreihe sofort nach Einnahme der Kapsel Vit.B₁₂ verabfolgt. Diese Anweisung deckt sich mit der laboreigenen Methodik.

Urin-Exkretionstest (UET)

Untersuchung der Vitamin-B12-Resorption im Darm mit 57 Co-Vit.B12 oder 58 Co-Vit.B12

Voraussetzung:

- Patient darf keine Niereninsuffizienz, keine Beeinträchtigung der ableitenden Harnwege oder sonstige Harnrückstauerscheinungen aufweisen.
- Patienten mit kritischer gesundheitlicher Verfassung kommen nicht in Frage.
- Patient darf z.Zt. des Versuches durch keine andere Isotopentherapie belastet sein.
- Patient darf keine Verdauungsstörungen bzw. beschleunigte Darmpassagen (2 Tage zuvor keine Laxantien mehr!) oder Beeinträchtigung der Darmflora durch Dauertherapie mit Antibiotika aufweisen.
- Patienten die während des Versuches durch die Therapie mit Vit.B-Komplex behandelt wurden, verfälschen das Ergebnis dieses Testes (Breuel).
- Zur Leerwerteinstellung werden ca. 1000ml Nüchternurin benötigt. Kann diese Menge nicht aufgebracht werden, so sollte die gesammelte Urinmenge auf 1000ml mit H₂O aufgefüllt werden.
(Sammeln in spez. Plastikflaschen s.u.!)
 - Erst wenn der gemessene Wert des Nüchternurins im Bereich der Leerwerte liegt, kann der Vit.B12-Test beginnen.
- Patient muß ab 20⁰⁰ Uhr des Vortages bis zum Testbeginn und auch noch 2 Stunden nach Verabfolgung der Kapsel nüchtern bleiben.

II Test:

TEST I

Nach Entleerung der Blase, wird dem seit 20⁰⁰ Uhr des Vortages nüchternen Patienten eine Kapsel 57 Co-Vit.B12 oder 58Co-Vit.B12 (Dosis 0,5 μ ci) oral mit einem Glas 100ml Wasser (s.Eichstrich)(einheitliche Menge) verabfolgt. Dabei ist das wirkliche Herunterschlucken der Kapsel genau zu überprüfen.

Sofort nach Gabe der Kapsel sind dem Patienten 1000 μ (Mikrogramm) Cytohiol[®] (Merck) subcutan zu verabreichen.

Nach Einnahme der Kapsel hat der Patient noch weitere 2 Stunden nüchtern zu bleiben.

Sofort nach Einnahme der Kapsel ist über 24 Stunden der Harn des Patienten pein-

lich genau zu sammeln in spez. Plastikflaschen, die einzeln genau vorher auf ihre Kontaminierung durch vorherige und andere Isotopen geprüft werden mußten. Und mit dem jeweiligen Namen des Probanden versehen wurden, um eine Verwechslung zu vermeiden!

Nach der 24 Stunden-Harnsammlung ist die gesammelte Urinmenge möglichst rasch auf ihre Radioaktivität zu messen.

Ergebnisse sind in Prozentangaben im Labor zu erfragen.

zum Ergebnis:

- Liegt ein Ergebnis zwischen 10,0% und 9,0%, so ist der Versuch (Einfachversuch) mit dem nötigen, jeweils zu erfragenden Zeitabstand zu wiederholen.

UFT II

- Liegt ein Ergebnis unter 9,0%, so ist der Versuch mit einer zusätzlichen Gabe von Intrinsicfaktor zu wiederholen.
(ca. nach einer Woche).

Station:

Zimmer:

Name:

Alter:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Gewicht:

Größe:

Diagnose:

Niereninsuffizienz: (Kreatinin über 2 mg%)

Schäden der abführenden Harnwege:
(Prostata, Harnrückstau durch Katheter aufzuheben, usw.)

Liegen z.Zt. Verdauungsstörungen vor:

Steht der Patient z.Zt. unter Medikamenten, die die Verdauung bzw./
beeinflussen: /Darmflora
(Laxantien, Antibiotica etc.)

Ist in der letzten Zeit dem Patienten radioaktives Material
verabreicht worden:

Wann letzte Gabe von direktem Vit-B₁₂:
(auch Vit-B-Komplex)

Liegen bereits Vit.-B₁₂-Mangelsyndrome vor ?:

Perniziösa (Piermer):

Glossitis:

Megalozytäre hyperchrome Anämie:

Achylie:

funikuläre Myalose:

Wichtige Befunde: (Op., Ca., Stenosen, Hiatushernien etc.)

Magen:

Diabetes:

Dünndarm:

Leber:

Dickdarm:

Gallenblase:

Blutbild:

Hb:

Erythrozyten:

Hb_E:

Leukozyten:

Hämatokrit:

Neutrophile:

Ery Ø:

Lymphozyten:

Thrombozyten:

Eosinophile:

Monozyten:

Basophile:

Serum:

Gesamteiweiß:

g/100ml

Elektrophorese:

Albumine:

rel %

α₁-Globulin:

"

α₂-Globulin:

"

β -Globulin:

"

γ -Globulin:

"

Lipoproteide:

Harnstoff:

Kreatinin:

Harnstoff-N:

Leber:

Magen:

G P T

Desmoidtest:

G O T

(unter bes. Berücksichtigung der alten Patienten)

L D H

Stuhl: auf Blut:

B S P - Test

~~Stuhl: auf Blut:~~

Bilirubin:

Ergebnis:

Mangel an Intrinsic-factor:

Vom Intrinsic-factor unabhängige Störungen
der Vit.-B₁₂-Resorption:

Labor-Methodik

Messung im Bohrlochszintillationszähler der Fa. Frieske & Höpfner GmbH, Erlangen-Bruch, bei einer Dämpfung von 8
gearbeitet wird mit ca. 0,5 μ Cl 58Co-Vit. 812

1. Jede Lieferung einer neuen Charge, hier 58Co-Vit. 812 Kapseln ist auf die Gleichheit der einzelnen Ladungen hin genauestens zu prüfen (Messung in Szintillationszähler, Eintragung der einzelnen Ladungen in einer Kladde. Außenseiter sind zu eliminieren).
2. Erst jetzt darf eine Kapsel für den Test verwendet werden. (Aufbewahrung in spez. Bleibehältern markiert im Eisschrank.)
3. Vor jeder Messung oder Verwendung eines Gerätes (wie Plastikfolie, Ringschale, Urinplastikflasche, Messgerät selbst) ist immer der Leerwert des Gerätes oder Gefäßes zu messen, und bei nicht abnormen (IpM-Zahl) Wert erst zu verwenden, um den gefundenen Wert (dem Leerwert) von dem Wert (Bruttowert) des jeweilig zu messenden Volumens (hier 24^h -Urin) zu subtrahieren, um letztlich so den Nettowert (d. Urins) zu erhalten!
4. Von jeder Charge (58Co-Vit. 812-Kapseln) ist bei Lieferung wenigstens 1 mal eine Eichlösung anzustellen mit anschl. Verdünnungsreihe 2%, 5%, 10%, 20% (sehr sorgfältig zu pipettieren!).
Die Eichlösungen werden falls nicht täglich neu angesetzt, in gut verkorkten Erlmeyer-Kolben unter der entsprechenden Schutzvorrichtung aufbewahrt. (Verdünnungs- und Kontaminierungsgefahr.)
5. Für den jeweiligen Messtag wird mit der sorgfältig angesetzten Eichlösung, deren Verdünnungswerte jeweils 1x 10Min. lang gemessen werden müssen, (in IpM gegeben oder in Imp/10Min. und in einem Koordinatensystem nach Vorschrift eingetragen. Millimeterpapier 1mm $\hat{=}$ 50 IpM oder 1mm $\hat{=}$ 500 IpM (nach Bedarf)) eine Eichkurve angefertigt.
- auf der Ordinate werden die IpM eingetragen oder Imp/10Min
- auf der Abscisse die Prozente z.B. 1mm $\hat{=}$ 0,1% 20mm $\hat{=}$ 2% usw.
- Messzeiten: für Leerwerte jeweils 3 x 1 Min/ für Leerwerte der Vollmessung 1 x 10 Min.
für Vollwerte jeweils 1 x 10 Min.
Die eingetragenen Werte lassen sich zu einer geraden Kurve, der sog. Eichkurve verbinden.
Aus dieser Kurve lassen sich die jeweiligen aktuellen Werte des gemessenen 24^h -Urin ablesen, in Prozentzahlen!
6. Die oben erhaltene Eichkurve darf als aktuelle Eichkurve angesehen werden. Die rechnerisch erhaltenen Eichkurven von einer aktuellen Kurve ausgehend, für spätere Messtage unter Berücksichtigung des für 58Co zuständigen Zerfalls-Coeffizienten sind nicht genau (~~haben den Fehlerfaktor 1,047~~) und differieren aus welchen Gründen auch immer um Werte von 5% (sind also nicht verwertbar!). (Große Fehlerquelle)

Anlage Nr. 3a

7. Auswertung der Messergebnisse! (Hier wurden die laboreigenen Werte bzw. Prozentzahlen zugrunde gelegt!)
- a) Liegt ein Ergebnis über 10,1%, so darf es als normal gelten, d.h. es liegt keine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung vor.
 - b) Liegt ein Ergebnis zwischen 10,1% und 8,9%, so muß es als Grenzwert für unvollkommen gehalten werden und unter gleichen Bedingungen nach frühestens 1 Woche wiederholt werden! (Einfachversuch wird wiederholt!)
 - c) Liegt ein Ergebnis unter 9%, so wird der UET unter Zugabe von Intrinsicfaktor (geeichte Kapsel z.B. von Hoechst)-Kapsel frühestens nach 1 Woche wiederholt.
 - d) Bleibt dann das Ergebnis immer noch unter 10%, so darf eine Intrinsicfaktor unabhängige Vit.B₁₂-Resorptionsstörung angenommen werden!
Frage nach Malabsorptionssyndrom.
 - e) Bessert sich hingegen das Ergebnis eindeutig, so daß es über 10% liegt, so darf mit Sicherheit eine perniziöse Anämie diagnostiziert werden!

Nuklearmedizinische Abteilung
der Medizinischen Klinik im
Klinikum Westend der
Freien Universität Berlin

1 Berlin 19, den 19.3.71

„Beispiel eines Messbogens“

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Wohnung: Bürgerhaus-Hospital

Tel.:

Station: II c

Körpergewicht: 66,5 kg

Körpergröße: 1,65 m

Untersuchung: ^{58}Co -Vit. B₁₂-Test

Radionuklid:

Dosis:

μCi in ml

Kapsel v. Hoechst

Zeit	Leerwert (lpM)	Brutto-lpM	Netto-lpM	% der Dosis
19.3.71	190 177 182	168 181 175		
20.3.71	940 ml	26111		
	2020 $\frac{\text{lpM}}{100\text{ml}}$	20710 $\frac{\text{lpM}}{100\text{ml}}$	20710 - 2020 18690 $\frac{\text{lpM}}{100\text{ml}}$	
	- 1869 $\frac{\text{lpM}}{100\text{ml}}$ in 940 ml Urin			
	<u>6,6 %</u> in 24 h - Urin			
	<u>Eichlösung:</u>			
	2 % = 562 $\frac{\text{lpM}}{100\text{ml}}$ - Leerwert			
	5 % = 1452 " "			
	10 % = 2797 " "			
	20 % = 5315 " "			

Nuklearmedizinische Abteilung
der Medizinischen Klinik im
Klinikum Westend der
Freien Universität Berlin

1 Berlin 19, den 6 5 71

"Beispiel eines Messbogens"

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Wohnung: Bürgerhaus-Hospital Tel.:

Station: II c

Körpergewicht: 66,5

Körpergröße: 1,65 m

Untersuchung: ^{58}Co -Vit. B₁₂-Test mit Intrinsic-Faktor
(alter Wert 6,6%)

Radionuklid:

Dosis:

μCi in ml

Kapseln v. Hoechst

Zeit	Leerwert (IpM)	Brutto-IpM	Netto-IpM	% der Dosis
6 5 71	161 142 150	167 165 169		
7 5 71	1180 ml Urin			
	1475 IpM/ 100 ml	53442 IpM/ 100 ml		
	148 IpM	5344 IpM	5197 IpM/ 100 ml = 1000 ml Urin	
	$\frac{5197 \times 1180}{1000} = 6132,46 \text{ IpM}$			
	6133 IpM in 1180 ml Urin			
	<u>25,3 %</u> im 24 ^h -Urin			
	<u>Eichlösung</u>			
	2% =	480 IpM - Leerwert		
	5% =	1235 IpM	"	
	10% =	2377	"	
	20% =	4913	"	

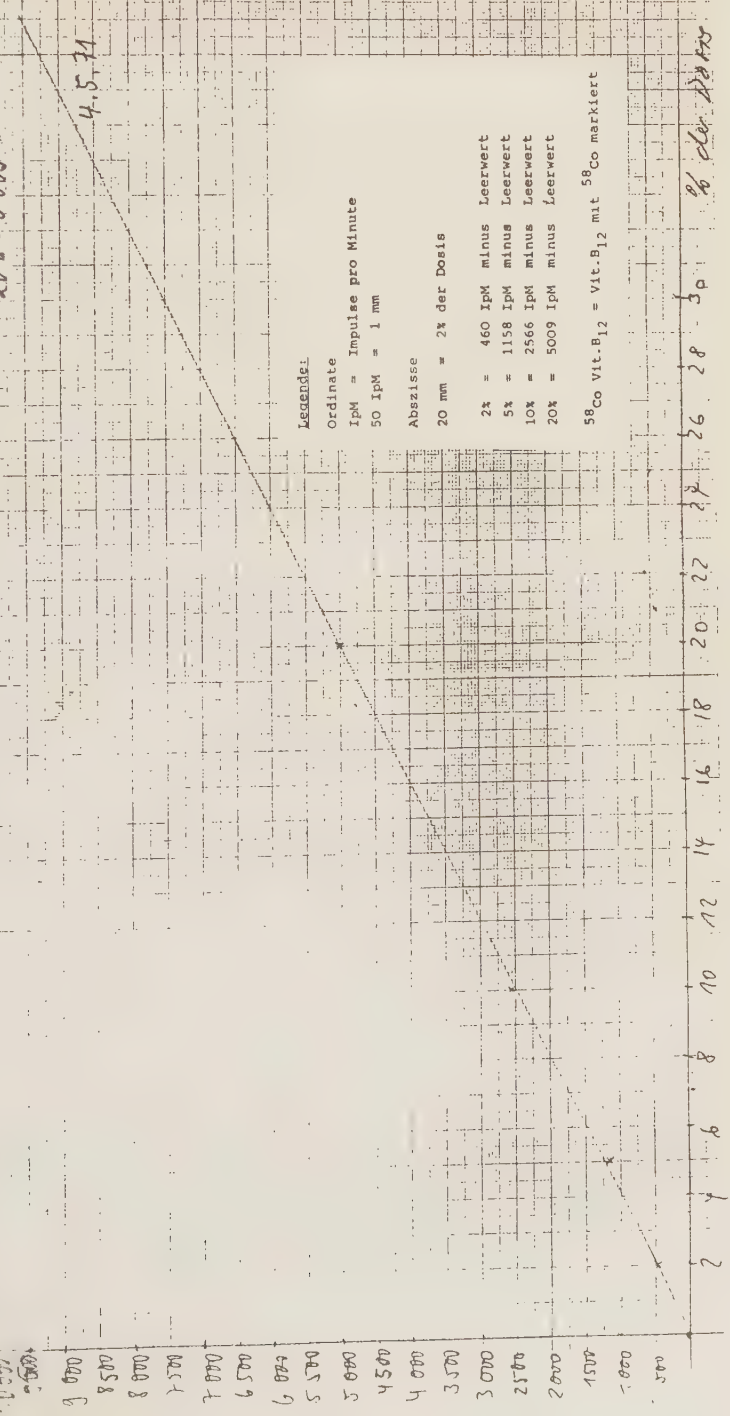
^{58}Co Vit. B₁₂ Eichkurve

1 mm $\pm$ 50 μPc

45.71

22 = 460 μPc - Leerwert
 52 = 1158 „ „
 102 = 2566 „ „
 202 = 5009 „ „

μPc



Legende:

Ordinate

IpM = Impulse pro Minute

50 IpM = 1 mm

Abszisse

20 mm = 2% der Dosis

2% = 460 IpM minus Leerwert

5% = 1158 IpM minus Leerwert

10% = 2566 IpM minus Leerwert

20% = 5009 IpM minus Leerwert

^{58}Co Vit. B₁₂ = Vit. B₁₂ mit ^{58}Co markiert

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 % der Dosis

Es gilt noch einmal die Eichkurven zu betrachten. Hierbei zeigt sich einmal die theoretische und einmal die aktuelle Eichkurve.

Die theoretische Eichkurve ergibt sich aus berechneten Werten, bei denen die Halbwertszeit mitberücksichtigt wird.

Die aktuelle Eichkurve ergibt sich aus den tatsächlichen Werten einer angesetzten Eichlösung. Hierbei ist zu erwähnen, daß zwischen beiden Kurven eine enorme Differenz entstehen kann, wobei die theoretischen Werte meist höher lagen, als die aktuellen Werte. Aufgrund dieser Beobachtung wurden nur noch aktuelle Eichkurven angelegt, um überzeugendere Resultate zu erhalten.

Zum Meßvorgang:

Nachdem bereits durch Leerwertmessungen am Vortag (1000 ml Nüchtern-Leerurin 3 x 1 Min. im Bohrlochszintillationszähler) die Kontaminationsfreiheit des Patienten festgestellt wurde, konnte der UET mit einer Gabe von ca. $0,5 \mu\text{Ci } ^{58}\text{Co-Vit. B}_{12}$ durchgeführt werden.

Das Volumen des angefallenen 24^{h} -Urins wurde jeweils in Volumina von 1000 ml aufgeteilt und wenn nötig, auf 1000 ml mit Wasser aufgefüllt. Die entsprechenden Volumina wurden der Reihe nach in einer Ringschale (die mit einer Plastikfolie ausgekleidet wurde) im Bohrlochszintillationszähler (Dämpfung 8) 1 x 10 Min. gemessen (Bruttowert).

Von dem Bruttowert wurde der sog. Leerwert der Ringschale +

arten Kriterien. Sollte sich der Wert nach Wiederholung mit Intrinsicfaktor-Gabe deutlich gebessert haben (so z.B. von 3% auf 12% oder mehr), kann ein direkter Intrinsicfaktor-Mangel bei dem Patienten angenommen werden bzw. eine PA diagnostiziert werden. Sollte sich aber nach Wiederholung des Testes mit Intrinsicfaktor-Gabe der Wert nicht wesentlich gebessert haben, so muß mit einer Intrinsicfaktor unabhängigen Resorptionsstörung gerechnet werden, die in Richtung Malabsorptions-syndrom abzuklären wäre.

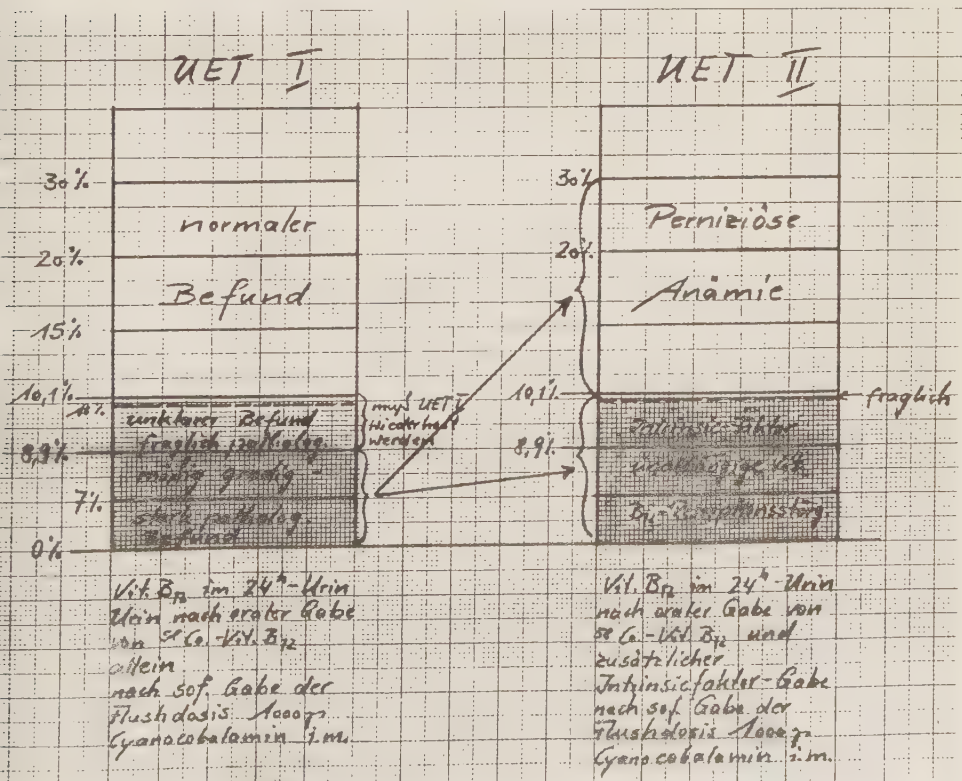
Wird der Schillingtest durch Zugabe von Intrinsicfaktor normalisiert, handelt es sich entweder um eine echte Perniziosa oder z.B. um einen Status nach Gastrektomie.

Bildhafte Darstellung zur Auswertung der UET-Ergebnisse.

UET I zeigt die prozentualen Grenzbereiche in der Beurteilung der Ergebnisse.

In UET II wird die Aufschlüsselung der path. Resorptionsergebnisse dargestellt.

Deutlich heben sich die normalisierten Werte als PA-Fälle von den unter 10% liegenden Fällen, der nicht IF abhängigen Vit. B₁₂-Resorptionsstörungen ab.



VI. Ergebnisse und Auswertung des
Schilling-Testes im geriatrischen
Krankenhaus.

Von 202 geriatrischen Patienten (24,7% ♂, 75,3% ♀) zeigten 42 Patienten eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, das sind fast 21% (20,8%).

Von den 42 Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung hatten 33 Patienten (16,4% bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten) eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung aufgrund eines fehlenden Intrinsicfaktors (im Sinne einer PA); 9 Patienten (4,5% bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten) hatten eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung unabhängig vom Intrinsicfaktor aufzuweisen.

Unterteilt man das Ergebnis nach dem Geschlecht, so ergibt sich folgendes Bild.

- Von 50 untersuchten Männern (24,7% aller untersuchten 202 Patienten) zeigten 11 ♂ eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, das sind 22%.
- Von den 11 ♂ mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung hatten 10 ♂ eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung aufgrund eines fehlenden Intrinsicfaktors (im Sinne einer PA); 1 ♂ hatte eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung unabhängig vom Intrinsicfaktor.
- Von 152 untersuchten Frauen (75,3% aller untersuchten Patienten) zeigten 31 ♀ eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, das sind 20,4%.
- Von den 31 ♀ mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung hatten 23 ♀ (15,1% bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Frauen) eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung aufgrund eines fehlenden Intrinsicfaktors (im Sinne einer PA);

8 ♀ (5,3% bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Frauen) konnten eine pathologische Vit.B₁₂-Resorptionsstörung unabhängig vom Intrinsicfaktor aufweisen.

- Bei der Untersuchung dieser Ergebnisse fällt die hohe Prozentzahl an Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen bei geriatrischen Patienten auf (fast 21%).
- Dabei sind die Resorptionsstörungen aufgrund fehlenden Intrinsicfaktors mit gut 16% besonders überraschend.
- Die Intrinsicfaktor unabhängigen Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen lagen bei ca. 4,4%.
- Bei einem Vergleich der Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen zwischen männlichen Patienten mit 22% und weiblichen Patienten mit 20,4% überwiegen die männlichen Patienten mit ca. 2%.
- Beim Vergleich der Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen aufgrund fehlenden Intrinsicfaktors (im Sinne einer PA) 20% ♂ gegen 15,1% ♀ fällt ein noch deutlicheres Übergewicht der männlichen Patienten mit 4,9% auf.
- Wo hingegen beim Vergleich der Intrinsicfaktor unabhängigen Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen 2% ♂ gegen 5,3% ♀ der Anteil der Frauen um mehr als das Doppelte überwiegt.

Daraus ist ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten, die an einer PA erkrankt waren, abzulesen. Für die Geriatrie erscheint dieses Ergebnis von Bedeutung, da somit mehr Alterskranke an einer PA erkrankt sind als bisher angenommen und

bekannt wurde. Außerdem wird anhand dieser Studie deutlich, daß offenbar mehr männliche als weibliche Patienten an einer Perniziosa erkranken.

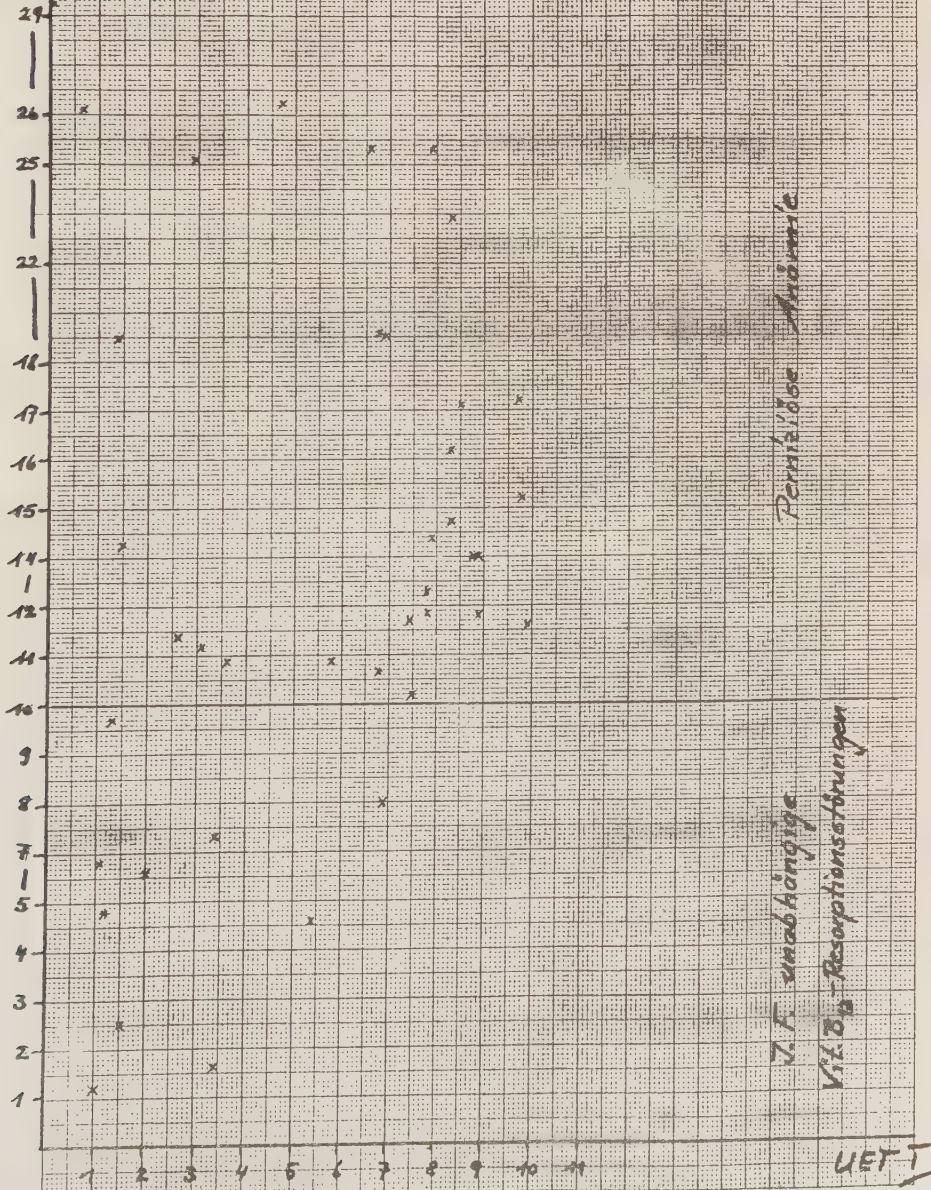
Zahl der Versuchs- personen	davon:				Geschlecht?
	normal?		patholog.		
	Zahl	%	Zahl	%	
50	39	78	11	22	♂
152	121	79,6	31	20,4	♀
202	160	79,2	42	20,8	♂ + ♀

Von den path. Fällen sind path. auf Grund				Geschlecht
J.F.-Mangel		J.F.unabhängig (Malabsorption)		
Zahl	%	Zahl	%	
10	20	1	2	♂
23	15,1	8	5,3	♀
33	16,4	9	4,4	♂ + ♀

Ergebnisse einer Testreihe bei geriatrischen Patienten
(Durchschnittsalter 77 Jahre), anhand des modifizierten
Schilling-Testes (UET) zum Nachweis der Vit.B₁₂-Resorption.

Darstellung der Vit. B₁₂-Resorptionsstörungen als Ergebnisse einer Versuchsreihe an Hand des Schillingtestes.

Ergebnisse nach UET II in % der Vit. B₁₂-Resorption (mit I.F.)

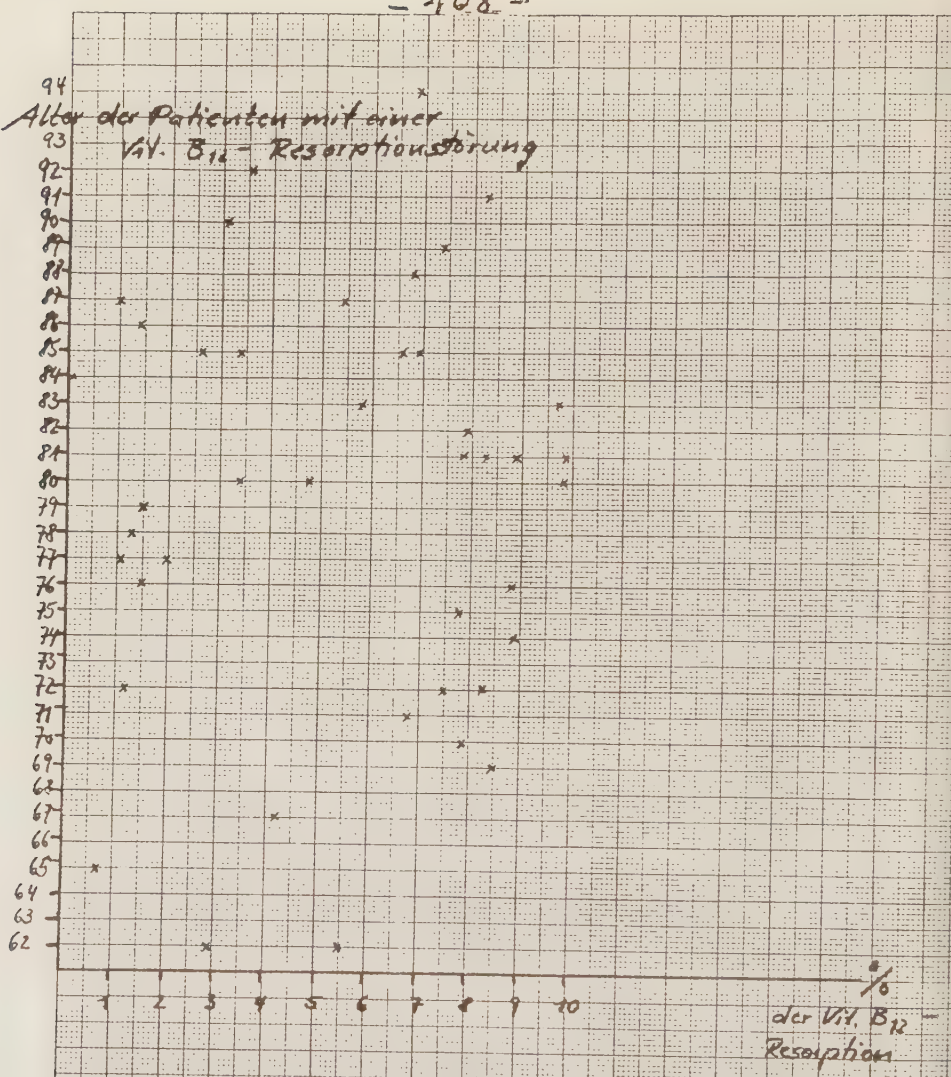


Perniziöse Anämie

I.F. unabhängige Vit. B₁₂-Resorptionsstörungen

UET I

Alter der Patienten mit einer
Vit. B₁₂-Resorptionsstörung



Durchschnittsalter aller Probanden 77 Jahre

Untersuchung der Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung auf Begleitkrankheiten.

Von 11 ♂ Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung hatten u.a.

4 Patienten	einen Leberschaden	
2 Patienten	ein Magenleiden	1 x Magen-Ca 1 x Ulcus ventriculi
3 Patienten	eine vermutliche Achylie	(da Aussage nur anhand der Desmold-Probe gemacht wurde)
2 Patienten	eine Hiatushernie	
1 Patient	eine Dünndarmdivertikulose	
2 Patienten	eine Fe-Mangelanämie	
2 Patienten	waren chron. Potatoren, wovon einer eine alkoholische Polyneuritis aufwies	
1 Patient	Verdacht auf PA	(aufgrund des klin.Befundes, einschließ- lich einer makrozytären Anämie)
1 Patient	Diab. mell.	

- Bei diesen Begleiterkrankungen oder Grundleiden zeigten fast alle 11 ♂ Patienten normale Hb-Werte. Nur 1 Patient hatte ein Hb vom 8,5 mg%.
- Der Erythrozytendurchmesser dieser Patienten lag fast ausschließlich am oberen Rand der Norm oder war vergrößert.

♂ Patienten

Hb	Ery Ø	ohne I.F.
8,5 mg%	7,6 μ	9,9 %
11,3 mg%	7,3 μ	8,9 %
12,9 mg%	7,5 μ	6,8 %
13,2 mg%	7,6 μ	7,5 %
13,2 mg%	7,4 μ	1,5 %
14,2 mg%	7,3 μ	8,3 %
14,3 mg%	7,1 μ	3,1 %
14,5 mg%	7,4 μ	1,1 %
15,6 mg%	7,4 μ	9,8 %

Gegenüberstellung von Hämoglobinwert und Erythrozyten-
durchmesser zum jeweiligen Ergebnis des UET in % der
Vit. B₁₂-Resorption.

Von den 11 Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung konnten:

- a) bei 10 Patienten mit einer Intrinsicfaktor abhängigen Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, eine PA diagnostiziert werden, wovon 4 der PA als genuine PA eingestuft werden könnten und 6 der PA als symptomatische PA anzusehen wären;
- b) bei 1 Patient eine Intrinsicfaktor unabhängige Vit.B₁₂-Resorptionsstörung in Richtung Malabsorptionssyndrom festgestellt werden.

(Klinik und Anamnese ohne direkten Hinweis für die Ursache des Malabsorptionssyndroms. Außerdem fehlt eine Anämie.

.Diagnosen: Herzinfarkt nach wiederholter Pneumonie.)

Von 31 ♀ Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung hatten u.a.

3 Patienten	eine nachgewiesene Hepatopathie	
10 Patienten	ein nachgewiesenes Magenleiden	
	1 x Magen-Ca	
	3 x Magen-Resektion	
	6 x chron.atroph.Gastritis (Gastroskopie)	
	1 x Ulcus ventriculi	
15 Patienten	eine vermutliche Achylie (lediglich durch Desmond-Probe untersucht)	
3 Patienten	Dünndarmerkrankungen	1 x Dünndarmdivertikulose 2 x Ulcera duodeni
4 Patienten	Dickdarmerkrankungen	3 x Colon divertikulitis 1 x Dickdarmlutungen (bei Analprolaps, Colitis + Proktitis, Hämorrhoiden)
1 Patient	Salmonella Typhi (DAS)	
5 Patienten	Diab. mell.	
1 Patient	Lues latens	
1 Patient	PA	
1 Patient	Hypothyreose	
1 Patient	Panmyelopathie	
3 Patienten	Zust. nach Lungen-Tbc	
1 Patient	Coxarthrose + Gonarthrose bds mit ausgeprägter degen. Gelenkserkrankung ohne Nachweis für rheumatoide Polyarthrititis	
1 Patient	Plasmozytom	
1 Patient	Epilepsie	
1 Patient	M. Parkinson	
1 Patient	rheumatoide Arthritis	
3 Patienten	Verdacht der PA (aufgrund der Anamnese d.BB → makrozytäre Anämie des klin. Befundes)	
1 Patient	haluzinatorische Psychose	
1 Patient	Depression	

- Bei diesen Begleiterkrankungen oder Grundleiden der 31 ♀ Patienten zeigten die meisten Patienten normale bis leicht geminderte Hb-Werte. 4 Patienten lagen mit den Hb-Werten unter 11 mg%, der niedrigste Wert war 9,9 mg%.
- Der Ery-Durchmesser dieser Patienten lag größtenteils über der Norm oder im Bereich der Norm. Nur 1 Ery-Durchmesser lag mit 7,0 μ knapp unter der Norm.

♀ Patienten

Hb	Ery Ø	Ohne I.F.
9,9 mg%	7,3 µ	6,9 %
10,6 mg%	7,7 µ	0,1 %
10,8 mg%	7,5 µ	8,3 %
10,8 mg%	7,3 µ	7,4 %
11,3 mg%	7,4 µ	5,8 %
11,4 mg%	7,6 µ	5,4 %
11,5 mg%	7,5 µ	7,9 %
11,9 mg%	7,0 µ	1,0 %
11,9 mg%	7,5 µ	8,5 %
12,0 mg%	7,6 µ	7,8 %
12,2 mg%	7,3 µ	6,9 %
12,2 mg%	7,4 µ	2,6 %
12,6 mg%	7,6 µ	8,9 %
12,8 mg%	7,5 µ	1,2 %
12,9 mg%	7,4 µ	3,6 %
12,9 mg%	7,3 µ	4,2 %
13,0 mg%	7,3 µ	0,7 %
13,0 mg%	7,4 µ	1,3 %
13,3 mg%	7,3 µ	3,4 %
13,5 mg%	7,4 µ	9,7 %
13,5 mg%	7,3 µ	8,3 %
13,6 mg%	7,2 µ	3,4 %
13,8 mg%	7,1 µ	8,8 %
14,0 mg%	7,4 µ	2,0 %
14,4 mg%	7,4 µ	1,5 %
14,5 mg%	7,5 µ	1,4 %
14,9 mg%	7,5 µ	6,6 %
15,4 mg%	7,4 µ	6,8 %
15,6 mg%	7,5 µ	7,8 %
16,0 mg%	7,4 µ	4,7 %
16,3 mg%	7,4 µ	7,9 %

Gegenüberstellung von Hämoglobinwert und Erythrozyten-
durchmesser zum jeweiligen Ergebnis des UET in % der
Vit. B₁₂-Resorption.

Von den 31 ♀ Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung konnten:

- a) bei 23 Patienten mit einer Intrinsicfaktor abhängigen Vit.B₁₂-Resorptionsstörung eine PA diagnostiziert werden, wovon 18 der PA als genuine PA eingestuft werden könnten und 5 der PA als symptomatische PA anzusehen wären;
- b) bei 8 Patienten eine Intrinsicfaktor unabhängige Vit.B₁₂-Resorptionsstörung im Sinne eines Malabsorptionssyndrom festgestellt werden.

8 Patienten mit Intrinsicfaktor unabhängiger Vit.B₁₂-Resorptionsstörung und Verdacht auf Malabsorptionssyndrom.

1. K., E. kein klinischer Hinweis für Malabsorptionssyndrom, ansonsten Anamnese leer.
2. R., P. klinisch vermutlich Achylie (Desmoidtest)
V.a. Cholelithiasis b. häufigen Gallenkoliken.
3. K., M. Cholecystektomie, Magenulcera, Duodenaldivertikel und Duodenalpolypen, Gastritis.
4. M., H. Anamnese wie Klinik unauffällig im Sinne eines Malabsorptionssyndroms.
5. T., E. Dünndarmdivertikulose, Subacacidität (Desmoid neg.)
V.a. chron. Cholecystitis (IV-Galle neg.), chron. Diarrhoe spricht für Malabsorptionssyndrom.
6. D., E. chron. Hepatopathie mit Bilirubin von 1,8 mg% und mäßig erhöhten Transaminasen, chron. Verdauungsbeschwerden.
7. H., F. negativer Desmoidtest spricht für Subacacidität, ansonsten kein klinischer Hinweis für Malabsorption.
8. B., A. klinisch ohne Hinweis für Malabsorptionsstörung.

Stellt man die Begleiterkrankungen und Grundleiden der einzelnen Patienten in Relation zu der jeweiligen Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, so zeigt sich, daß ca. 50% der Patienten mit einer Vit. B₁₂-Resorptionsstörung bes. Krankheitsbilder des Gastrointestinaltraktes aufweisen. Diese müßten eine gestörte Vit.B₁₂-Resorption zur Folge haben, was bei den ♂ Patienten ausgeprägter erscheint als bei den ♀ Patienten.

Bei den ♀ Patienten überwiegt im Gegensatz zu den ♂ die Anzahl der Fälle, die als genuine PA (Morbus Addison-Biermer) einzustufen wären.

Bei ca. 50% der ♀ Patienten mit einer Vit.B₁₂-Störung konnte gleichzeitig eine Achylie des Magensaftes vermutet werden.

Bei ca. 20% der ♀ Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung konnte eine chronische oder atrophische Gastritis (gastroskopisch) nachgewiesen werden.

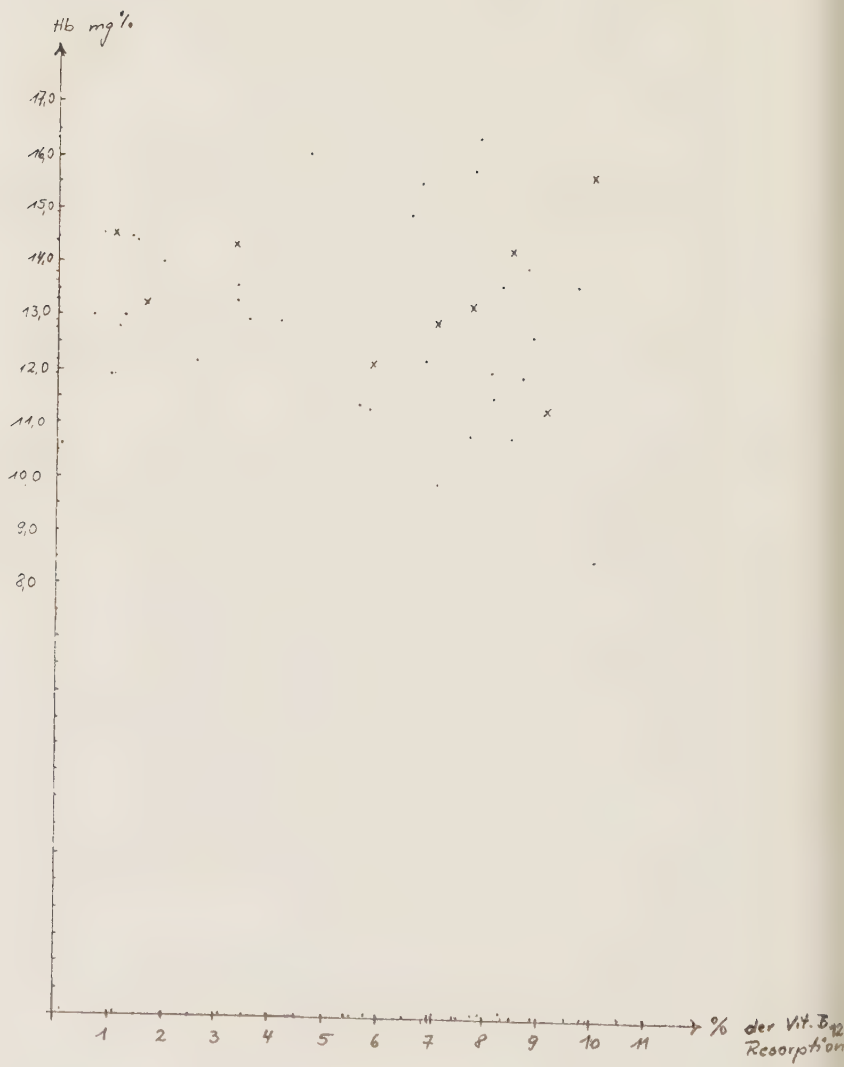
Bei den weiblichen Patienten mit Vit.B₁₂-Resorptionsstörung überwiegen mit 50% die genuinen perniziösen Anämien.

Überraschenderweise zeigen die Hb-Werte aller Patienten mit einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung relativ normale Werte.

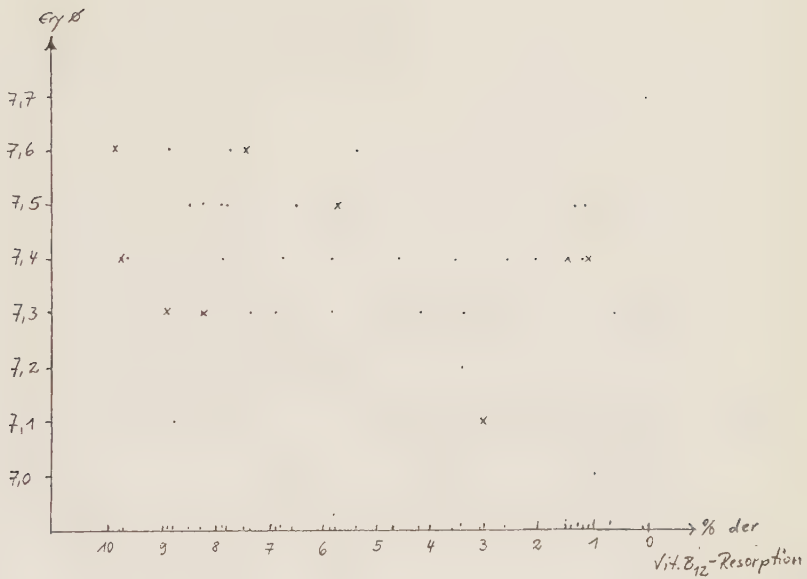
(s.Tabelle S. 110)
110
111
112

Lediglich die Erythrozytendurchmesser könnten durch ihre relative Vergrößerung bei all diesen Patienten auf einen Vit.B₁₂-Mangel hinweisen. (s.Tabelle S. 110)

111
112



Gegenüberstellung des Hämoglobinwertes der einzelnen Probanden mit den pathologischen Ergebnissen des UET in % der Vit. B₁₂-Resorption.



Gegenüberstellung des Erythrozytendurchmesser der einzelnen Probanden mit den pathologischen Ergebnissen des UET in % der Vit. B₁₂-Resorption.

Diese Resultate und Beobachtungen sind interessant, da sie einmal mehr zeigen, wie schwer eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung und der daraus folgende Vit.B₁₂-Mangel des Organismus durch die übliche Routine-Diagnostik zu erkennen ist.

In einer neuerlich veröffentlichten Arbeit von P.Fuchs u.Mitarb. über die Vit.B₁₂-Resorption bei betagten Patienten anhand des modifizierten Schillingtestes liegt der prozentuale Anteil der gefundenen Vit.B₁₂-Malabsorptionen weit höher als bisher bekannt. Es fanden sich bei dieser Untersuchung in erster Linie nur sekundäre Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen (nach P.Fuchs vermutlich aufgrund allgemeiner intestinaler altersbedingter Resorptionsstörungen). So basiert das dennoch unterschiedliche Ergebnis zu meiner Arbeit auf anderen Voraussetzungen.

Bei der angeführten Studie von P.Fuchs wurden alle Patienten mit einer bekannten Magen-Darm-Erkrankung und anamnestischen Hinweisen auf gastrointestinale Störungen von der Untersuchungsreihe ausgenommen.

Nach meiner Arbeit ist es jedoch gerade diese Gruppe von Patienten, welche erwartungsgemäß eine parenteral behandlungsbedürftige B₁₂-Resorptionsstörung aufweist.

Die Häufigkeit der PA - Fälle (in %) bzw. der Fälle mit niedrigem Vit.B12-Serumspiegel (in %) in der Geriatrie folgender Autoren im Vergleich zu den Resultaten dieser Untersuchung.

0,46 %	L. Heilmeyer (1928/30)	durch klinische Befunde von 25 875 Patienten (1928/30)
0,5 %	M. Grummert (1950/60)	durch klinische Befunde von 28 958 Patienten (1950/60)
0,6 %	P. Lübbers (1950/60)	durch hämatologische Untersuchungen und Knochenmark-Punktion
0,8 %	H.J.L.Griffiths (1950/60)	mit niedrigem Vit.B12-Serumspiegel 4 Patienten von 500
1,8 %	S.K. Bose (1950/60)	mit niedrigem Vit.B12-Serumspiegel 20 Patienten von 1 094
1,88 %	R. Lawson (1950/60)	megaloblastische Anämien 6 Patienten von 319 mit Verdacht auf Vit.B12-Mangel
2,0 %	D.M.D. Evans (1950/60)	mit niedrigem Vit.B12-Serumspiegel 54 Patienten von 2 700
26,0 %	A.A. Dawson (1950/60)	mit niedrigem Vit.B12-Serumspiegel 26 Patienten von 100 (neurologische Patienten)
16,39 %	M. Walter	Perniziosa-Fälle an Hand des Schillingtestes, ausgenommen die Intrinsicfaktor unabhängigen Vit. B12-Resorptionsstörungen

VII. Diskussion

Das Ergebnis der Testreihe zeigt deutlich, wie hoch die Prozentzahlen der Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen in der Geriatrie liegen. So geht aus dieser Testreihe hervor, daß etwa 20% der geriatrischen Patienten an einer Vit.B₁₂-Resorptionsstörung und wiederum 16% der Erkrankten in der Geriatrie an einer Perniziosa leiden.

Diese hohen Prozentzahlen müssen zu denken geben, da die wenigsten der erkrankten Patienten eine eindeutige klinische Symptomatik aufwiesen.

Führt man sich die vorherigen Abhandlungen über die PA vor Augen und ergänzt dieses durch die Vielzahl der zusätzlichen Möglichkeiten, die eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung und damit einen Vit.B₁₂-Mangel hervorrufen können, so dürfen die hohen Prozentzahlen der Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen nicht überraschen. Lassen sich doch gerade im Alter viele Faktoren, die eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung zur Folge haben könnten, zusammentragen.

Beweise für eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung finden sich meist erst sehr spät im Blutbild. In dieser Phase können aber bereits irreversible psychische und neurologische Veränderungen eingetreten sein.

Darum meine Forderung nach der routinemäßigen B₁₂-Resorptionskontrolle (Schillingtest) für geriatrische Patienten, um die so häufig auftretenden B₁₂-Avitaminosen rechtzeitig erkennen zu können.

Besonders beeindruckend ist der hohe Anteil bei den neurologisch Erkrankten. (Nach A.A.Dawson sind es 26% mit erniedrigtem Vit.B₁₂-Serumspiegel.)

Man denke hierbei besonders an die diskreten, neurologischen bis ausgeprägten psychopathologischen Erscheinungsbilder, die bereits in der frühen Phase eines Vit.B₁₂-Mangels auftreten und durch sofortige gezielte Therapie fast über Nacht geheilt werden können.

Strachan und Henderson sind sogar der Ansicht, daß bei den Diagnosen Hirnarteriosklerose, cerebrale Degeneration, senile oder praesenile Demenz und Depression auch bei nicht anämischen Patienten immer mit der Möglichkeit einer Vit.B₁₂-Avitaminose gerechnet werden sollte.

In meiner Forderung darf ich mich auf die Anregungen von Strachan, Henderson und W.Pribilla 6 berufen.

VIII. Zusammenfassung

Nach einer genaueren Betrachtung des Vit.B₁₂-Stoffwechsels wird auf die Pathogenese der Vit.B₁₂-Avitaminosen und deren Auswirkungen auf den menschlichen Organismus hingewiesen. Die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten werden erläutert.

Der modifizierte Schillingtest bietet sich als Mittel der Wahl an. In einer Testreihe werden anhand des UET 202 Patienten einer geriatrischen Klinik auf Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen untersucht. 20,8% dieser Patienten zeigten eine Vit.B₁₂-Resorptionsstörung, 16,4% (der 202 Probanden) wiesen eine PA auf und 4,6% (der Probanden) zeigten eine Intrinsicfaktor unabhängige Vit.B₁₂-Resorptionsstörung im Sinne eines Malabsorptionssyndroms.

Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit anderen Arbeiten kann festgestellt werden, daß der Prozentsatz der Vit.B₁₂-Resorptionsstörungen im Alter weit höher liegt, als bisher angenommen wurde.

Die Frage nach einer erweiterten Routinediagnostik wird aufgeworfen.

IX. Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- Abe, T. Br.J.Haematol. 31 (4) 493-9
Gibbs, B. Dec. 75/ED=1978.07
Cooper, B.A.
- Adams, J.F. Nature, 198, 200 (1963)
- Allen, R.E. J.Clin.Invest. 61 (6) 1628-34
Seetharam, B. Jun 78/ED=1978.10
Allen, N.C.
Podell, E.R.
Alpers, D.H.
- Arkun, N. Plasmaspiegel informiert über B₁₂-
Absorption
Praxis-Kurier Nr.18:12 (6.5.1970)
- Arnstein, H.R.U. Biochem. J.73, 23 (1959)
- Arvantakis, C. Am.J.med., 63 (6) 859-64
Lyford, C.L. Dec. 77/ED=1978.06
Polcroft, J.
- (1) Acta.Hepatogastroenterol. (Stuttg.)
25 (4) 313-8 /Aug.78/ED=1979.01
- Baker et al. Am.J.clin.Nutr. 14, 1 (1964)
- Bauer, H. in Folch-PI (Ed.):Chemical Pathology
Heinrich, H.C. of the Nervous System, Pergamon Press,
Oxford (1961)
- Bayly, C. Doppeltracer-Methode kann Schilling-
Test modifizieren.
Medical Tribune Nr.46:16 (14.11.1969)
- Beck, W.S. New Engl.J.Med. 266, 765 (1962)
- Begemann, H. B-Vitamine, Stuttg.:F.K.Schattauer (1966)
- (1) Der Wert der Vitamin B₁₂-Bestimmungen
Rastetter, J. im Blutrum für die klinische und
Waubke, R. hämatologische Diagnostik.
Ketterer, H. Acta haemat.(Basel) 35:144-157 (1966)
- (2) Handbuch der gesamten Haematologie, Bd.
München:Urban & Schwarzenberg (1960)
- Bell et al. Medical Tribune Nr.46:16 (14.11.1969)

- Berk, L. Nutr.Rev. 36 (4) 113-5
 Castle, W.B. Apr.78/ED=1978.11
 Welch, A.D.
 Heinle, R.W.
 Anker, R.
 Epstein, M.
- Best, W. et al. Blood 11, 352 (1956)
- Blakeley, R.L. J.biol.Chem. 240, 2173 (1965)
- Bodechtel, G. Differentialdiagnose neurologischer
 Krankheitsbilder
 Stuttg.: Georg Thieme (1963)
- (1) Handbuch der inneren Medizin, 4.Aufl.
 Bd.V/II
 Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1953)
- (2) Z.ges.Neurol.Psychiat. 137, 104 (1931)
- (3) Z.ges.Neurol.Psychiat. 158, 48 (1937)
- Boewer, C. Z.ges.Inn.Med. 33 (16) 572-4
 15,Aug.78/ED=1979.02
- Boger, W.B. Proc.Soc.exp.Biol. 89, 375 (1955)
 Wright, L.D.
 Strickland, S.C.
 Gylfe, J.S.
 Ciminera, J.L.
- Bonsdorf, B.von Acta med.scand. 144, 263 (1953)
- (1) Acta med.scand. 208 (3) 193-7
 Gordin, R. 1980/ED=1981.03
- Booth, C.C. Malabsorption Syndromes, a Symposium
 Brit.J.Radiol. Vol.XXXIII No.388 S.201
- Bose, S.K. Haematological Problems in a Geriatric
 Andrews, J. Unit with Special Reference to Anaemia
 Roberts, P.D. Geront.Clin. 12:339-346 (1970)
- Boudin, G. Rev.neurol. 91, 361 (1954)
 Barbizet, J.
 Labet, R.
- Bremer, F.W. Z.ges.Neurol.Psychiat. 158, 36 (1937)
- (1) Fortschr.Neurol.Psychiat. 1, 422 (1929)
- Breuel, H.P. Nuklearmedizin, 18 (4) 186-8
 Fischer, P. 1979/ED=1980.06

- Brit.med.J. 1, 1559 (1963) Editorial
- Brücher, H. Z.Geront. 291-4 (1973)
Karow, J.
- Brüschke, G. Der Einfluß von Vit.B₁₂ auf den Price-Jones-Durchmesser zirkulierender Erythrozyten in verschiedenen Altersstufen
Dietze, F. Z.f.Altersforschung Bd.21, H.1:65
Herrmann, H.
Hofer, E.
Mehls, E.
Rossow, E.
- Büssow, H. Nervenarzt 13, 49 (1940)
- Bussi, I. Biol.lat. 6, 28 (1953)
Pozza, G.
Eridani, S.
Fava, P.L.
DeMichelli, E.
- Cameron, D.G. Blood 4, 803 (1949)
Watson, G.M.
Witts, L.J.
- Carmel, R. Arch.Intern.Med. 139 (1) 47-50
Jan 79/ED=1979.05
- Castle, W.B. Am.J.med.Sci. 178, 748 (1929)
- Castrillon-Oberndorfer, W.I. Radioisotope in der Gastroenterologie
Stüber, H. Stuttgart: F.K.Schattauer (1967)
Finke, J.
Hoffmann, P.
Reischle, W.
Oldenkott, P.
- Celada, A. Med.clin. (Barc) 73 (9)
Herreros, V. 1979/ED=1980.06
Donath, A.
- Chanarin, I. Br.Med.J. 1 (6125) 1453-5
Muir, M. Jun 78/ED=1978.09
Hughes, A.
Hoffbrand, A.V.
- Chiba, K. Schilling Test for Absorption of 57-Co-Vitamin B₁₂
Nippon Rinsho, Suppl. 2320-2 /1979/
ED=1980.02
- Cohen, S.S. Proc.nat.Acad.Sci (Wash.) 50, 885
Barnes, H.D. (1954)
- Coiner, D. Comparison of Schilling Test and Plasma
Walsh, J.R. Level of Zyanokobalamin 57Co.
J.amer.med.Ass. 215, 10, 1642 (1971)

- | | |
|--|--|
| Colin, R.
Hecketsweiler, P.
Galmiche, J.P.
Le Bihan, M.
Geffroy, Y. | Gastroenterol.clin.Biol. 2 (8-9)
705-13 /1978/ED=1979.03 |
| Cooke, W.T. | Lancet 1958 II, 255 |
| Cooper, B.A.
Castle, W.B. | J.clin.Invest. 39, 199 (1960) |
| Cooperman, J.M.
et al. | J.biol.Chem. 235, 191 (1960) |
| Cox, E.V. | The clinical manifestations of vitamin B12 deficiency in Addisonian anaemia; in Heinrich's Vitamin B12 und Intrinsic-Factor (Enke, Stuttgart 1962) |
| Dawson, A.A.
Donald, D. | The Serum Vitamin B12 in the Elderly Geront.clin. 8: 220-225 (1966) Basel |
| Deganello, U. | Arch.ital.Biol. 33, 118 (1900) |
| Delot, D.
Arnott, G.
Wavreille, A.
Sulman, C.
Racadot-Leroy, N.
Fortier-Berenschtein, S.
Bouchez, B.
Thevenon, A.
Carpentier, P.
Boulenge-Beaussart, L. | Lille Med. 23 (7) 464-72 /1978/
ED=1979.04 |
| Denborough, H.A.
Callender, S.T. | Brit.J.Haemat. 3, 88 (1957) |
| Diefenbach, W.C.L.
Beyers, M.R.
Meyer, L.M. | Acta haemat. (Basel) 9, 201 (1953) |
| Dommelen, C.K.V. van
Olie, R.J.
Slagboom, G. | B12 Lack ('pernicious anaemia') possibly caused by 'parasitization' (consumption by a neoplasm), in a case of Waldenström's macroglobulinaemia. Acta med.scand. 176:611 (1964) |
| Donaldson, M.O.
Keresctesy, J.C. | Fed.Proc. 20, 453 (1961) |
| Doscherholmen, A.
Hagen, P.S. | J.Clin.Invest. 35, 699 (1956) |
| (1) | J.Clin.Invest. 36, 1551 (1957b) |

- Ellenberg, M.D. Brit.J.Psychiat. 106, II, 1939 (1960)
- Engel, A.G. Pernicious anaemia and polycythaemia
Stickney, J.M. vera
Arch.Int.Med. 109:168 (1962)
- England, J.M. Lancet 2 (8203) 1072-4
Linnell, J.C. 1980/ED=1981.03
- Enk, C. Scand.J.Haematol. 25 (1) 63-6
Hougaard, K. 180/ED=1981.04
Hippe, E.
- Erbslöh, F. Handbuch der speziellen pathologischen
Anatomie und Histologie (Henke-Lubarsch)
Bd. 13/II, S.2503 (1958)
- Erdmann-Oehlecker, S. Der Vitamin B12-Stoffwechsel bei Hämo-
blastosen;
in Heinrich's Vitamin B12 und Intrinsic-
factor (Enke, Stuttgart 1957)
- Estren et al. Advanc.intern.Med. 9, 11 (1958)
- Evans, D.M.D. Anaemia in Geriatric Patients
Pathy, M.S. Geront.clin. 10:228-241 (1968)
Sanerkin, N.G.
Deeble, T.J.
- Falck, I. Hämatologie und Geriatrie
Z.Geront. 6:89 (1973)
- Feraro, A. J.Neuropath.exp.Neurol. 4, 217 (1945)
Arieti, S.
English, W.H.
- Fischer, J. Nuklearmedizinische Diagnosik in der
Wolf, R. Hämatologie
Dtsch.Therapiewoche in Karlsruhe (1967)
Hoechst
- Fischer, H. Z.Ärztl.Fortbild. (Jena) 72, (5) 233-5
Sorger, D. 1.Mar.78/ED=1978.09
- Fox, Wld.Rev.Nutr.Diet. 1, 125 (1959)
Chow
- Fraser, T.M. Lancet 1960 II, 458
- Fuchs, P. Das Verhalten der Vitamin-B12-Resorption
Pusch, H.J. bei Betagten unter Berücksichtigung häma-
tologischer Parameter
Schramm, A. Münch.med.Wschr.123(1981) Nr.43 S.1634-36
Gerhards, W.
- Gercken, A. Med.Welt 30 (1964), 1611
Wieck, H.H.
Pribilla, W.
Stammler, A.

- Glass, G.B.J. Rev.Haemat. 10, 137 (1955)
 (1) Series Haemat. 3, 61 (1965)
 (2) Physiol.Rev. 43, 529 (1953)
 (3) Proc.Soc.exp.Biol.Med. 86, 522 (1954)
 Boxd, L.J.
 Stephenson, L.
- Goldstein, F. Am.J.Physiol. 173, 287 (1953)
 Rieders, F.
- Gounelle, H. Vitaminmangelkrankheiten, Symptome und
 Marney, Ch. Untersuchungsmethoden
 Gounelle, A.H. (Ed.) "Diagnostik, Kunst
 und Lehre zu Erkennen" G.Thieme Verlag
 Stuttgart (1960)
- Gräsbeck, R. Vitamin B12-Gruppe
 Advanc.clin.Chem. 3, 299 (1960)
 (1) Scand.J.clin.lab.Invest. 10, 448 (1958)
 Nyberg, W.
 (2) Münch.med.Wschr. 109, 38, 1936 (1967)
 Kvist, G.
- Grawitz, E. Schwalbes Lehrbuch der Greisenkrankhei-
 ten, Stuttgart (1909)
- Griffiths, H.J.L. A Haematological Study of 500 Elderly
 Nicholson, W.J. Females
 O'Gorman, P. Geront.clin. 12:18-32 (1970)
- Grummert, M. Z.ges.inn.Med. 16 (1961) 225
- Hall, J.Lab.clin.Med. 65, 459 (1965)
 Finkler
- Halmos, V. Coincidental myxoedema and pernicious
 Volpe, R. anaemia with subsequent development of
 polycythaemia after vitamin B12-therapy
 Ann.intern.Med. 55:301 (1961)
- Harrison, H.E. Amer.J.Med. 2, 131 (1947)
 Harrison, H.C.
 Tompsett, R.R.
 Barr, D.P.
- Harrison, R.J. Lancet I, 727 (1956)
 Booth, C.C.
 Mollin, D.L.

- Hartl, W. Dtsch.med.Wschr. 93, 13, 641 (1968)
Genth, E.
Waldeck, H.H.
- Hartmann, H.R. Am.J.med.Sci, 162, 201 (1921)
- Haschen, R. Weg des Vitamin B12 im Organismus
Sturm: Grundbegriffe d.Inneren Medizin
12.Aufl. (1968) Abb. 54 S.95
- Heathcote, J.G. J.Pharm.Pharmacol. 10, 593 (1958)
Mooney, F.S.J.
- (1) Lancet I, 982 (1958)
- Heilmann, E. Folia Haematol (Leipz) 104 (3) 420-7
Poblotski, F. 1977/ED=1978.02
- Heilmeyer, L. Handbuch d.Inn.Med. Bd. II 4.Aufl.
Begemann, H. Berlin-Göttingen-Heidelberg (1951)
- Heinle, R.W. Trans.Assoc.Amer.Phys. 65, 214 (1952)
Welch, A.D.
Scharf, V.
Meacham, G.C.
Prusoff, W.H.
- Heinrich, H.C. Med.Klin. 61, 756 (1966)
Wolfsteller
- (1) Die Gesamtkörper-Radioaktivitätsmessung
in medizinischer Forschung und klini-
scher Diagnostik
Therapiewoche Heft 51:2099 (1967)
- (2) Vitamin B12 und Intrinsic-Factor
I.Europ.Symp. Hamburg (1956)
F.Enke Verlag Stuttgart 1957
- Vitamin B12 und Intrinsic-Faktor
II.Europ.Symp. Hamburg (1961)
F.Enke Verlag Stuttgart (1962)
- Nuklearmedizinische Untersuchung des
Vitamin B12-Stoffwechsels und des
Eisenhaushaltes
Atompraxis 10:477-485 (1964)
- (3) Biologische Halbwertszeit und Umsatzra-
te des Vitamin B12 im menschlichen
Organismus
Z.Naturforschg. 16b:407 (1961)
- Hjelt, K. Acta med.Scand. 202 (5) 419-22
Munck, O. 1977/ED=1978.02
Hippe, E.
Baerenholdt, O.

- Herbert, V.J. J.clin.Invest. 38, 102 (1959)
- (1) New Engl.J.Med. 270, 1181 (1964)
- Castle, W.B.
- (2) et al. Medicine (Baltimore) 43, 679 (1964)
- (3) Ann.N.Y.Acad.Sci. 112, 855 (1964)
- Sullivan
- (4) The megaloblastic anemias
Grune u. Stratton, New York u. London
(1959)
- Hermann, M. Arch.Neurol.Psychiat. 38, 348 (1937)
- Most, H.
- Joliffe, H.
- Heyssel et al. Amer.J.clin.Nutr. 18, 176 (1966)
- Holmes, J.M.D. Brit.med.J. II, (1956) 1394
- Huhn, D. Medical Tribune Nr. 18 (1981)
- Hung, E. New Engl.J.Med. 269, 658 (1963)
- Migeon, C.J.
- Parrott, R.H.
- Hurwith, L.J. Lancet I, 234 (1956)
- Hutchinson, J.I. Canad.Med.Ass.J. 78, 685 (1958)
- Townsend, S.R.
- Camcron, D.G.
- Ikkala, E. Acta med.scand. 176, 73 (1964)
- Siurala, M.
- Viranko, M.
- Illing, E. Mschr.Psychiat.Neurol. 78, 295 (1931)
- Irvine, W.J. Immunological relationship between
pernicious anaemia and thyroid disease
- Davies, S.H. Brit.med.J. II:454 (1962)
- Delamore, J.W.
- Williams, A.W.
- Jacobi, H. Dtsch.med.Wschr. 92, 41, 1853 (1967)
- Heimpel, H.
- Cremer, J.
- Künzer, W.
- Jacobson, B.E. Ann.Intern.Med. 91 (4) 579-80
- Onstad, G.R. 1979/ED=1980.01

- Janzen, R. Dtsch.med.Wschr. 296 (1964)
- Kahn, P. Zur klinischen Bedeutung der Vitamin B12-Bestimmung im Serum
Med.Klin. 60:51 (1965)
- Kanig, K. Die Bedeutung der B-Vitamine für das Nervensystem
Wissenschaftliche Berichte E.Merck AG (1968) S.91
- Karlson, P. Cobalamin (Vitamin B12)
Lehrbuch der Biochemie S.341 6.Aufl.
(1) Vitamin B12
Lehrbuch der Biochemie S.341 6.Aufl.
- Kaur, S. Int.J.Lepr. 46 (1) 35-41
Mehta, S.K. Jan-Mar 78/Ed=1978.09
Kumar, B.
Chakravarty, R.N.
Sidhu, H.K.
- Killander, A. Serum B12 concentration in multiple myeloma and other forms of hypergamma-globulinemia
Proc. 8th Congr.europ.Soc.Hemat. Karger, Basel/New York 1961
- Koester, H. Med.Klin. 54, 2029 (1959)
- Kraus, J. Am.J.Gastroenterol. 71 (2)
Schneider, R. 1979/ED=1979.08
- Langelüddecke, A. Fortschr.Neurol.Psychiat. 13, 163 (1941)
- Lawson, I.R. Anaemia in a Group of Elderly Patients
Geront.clin. 2:87-101 (1960)
- Ling, C.T. Fed.Proc. 13, 253 (1954a)
Chow, B.F.
- Lübberts, P. Die Perniziosa im Greisenalter
Med.Klin.Nr. 51:2081 (1963)
- Lüthy, P. Blutbildveränderungen bei intermedizini-
sch hospitalisierten Patienten
Schweiz.med.Wschr. 109, 270-282 (1979)
Straub, P.W.
- Lumsden, C.E. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 13,1 (1950)
- MacDonald, R.J.F. New Engl.J.Med. 237, 887 (1947)
Ingelfinger, F.J.
Belding, H.W.

- Mackson, J.C.
Moore, J.M. Autoimmunity in pernicious anaemia and iron deficiency anaemia
Lancet II, 1240 (1962)
- MacLean, L.D.
Sundberg, R.D. New Engl.J.Med. 254, 885 (1956)
- Mahood, J.M. Lancet 2 (8045) 977 /Nov.77/ED=1978.02
- Maier, C. Hämatologische Probleme in der Geriatrie
Schweiz.med.Wschr. 105 Nr.34 (1975)
- Mangay Chung et al. Amer.J.clin.Nutr. 9, 573 (1961)
- Marcoullis, G.
Parmentier, Y.
Nicolas, J.P. Br.J.Haematol. 43 (1) 15-26
1979/ED=1980.04
- Marti, H.R. Praxis 68 (14) 444/Apr.79/ED=1979.08
- Maslow, W.C.
Donnelly, W.J.
Kappel, D.M.
Schwartz, S.O. Acta haemat. 18, 137 (1957)
- Matthews, D.M.
Wilson, J.
Zilkha, K.J. Neurol.Neurosurg.Psychiat. 28, 426 (1965)
- McAlpine, D. Lancet II, 643 (1929)
- McDonald Holmes, J. Brit.med.J. II, 1394 (1956)
- McIlwain, H. Biochemistry and the central nervous system
3rd Edition, J. & A.Churchill Ltd.
London (1966)
- McIntyre, P.A.
Hahn, R.
Conley, C.S.
Glass, B. Bull.Johns Hopk.Hosp. 104, 309 (1959)
- (1) New Engl.J.Med. 272, 981 (1965)
- Merzbach
Grossowicz J.Nutr. 87, 41 (1965)
- Meulengracht, E. Amer.J.med.Sci. 169, 177 (1925)

- Minot, G.R. J.Amer.med.Ass. 87, 470 (1926)
Murphy, W.P.
- Mollin, D.L. Brit.J.Haemat. 3, 315 (1957)
Booth, C.C.
Baker, S.J.
- (1) Brit.med.Bull. 15, 8 (1952)
- (2) Serum vitamin B12 concentrations in
leukemia and in some haematological
conditions
Ross, G.I.M. Brit.J.Haemat. 1:155 (1955)
- Mosbech, J. Heridity in Pernicious Anaemia
Copenhagen, Munksgaard (1953)
- Müller, G. Klin.Wschr. 37, 537 (1959)
Costemis, P.
Pribilla, W.
Maurer, W.
- N'Doye, R. Bull.Soc.Med.Afr. Noire Lang Fr. 22 (2)
Paulin, R. 154-61/1977/ED-1978.04
Roux, F.
Fadjara, M.
Michon, J.
Sarr, A.
- Neel, J.V. Medicine 26, 115 (1947)
- Newman, G. Biochem.biohys.Acta 64, 438 (1962)
O'Brien, J.R.P.
Spray, G.H.
Williams, D.L.
Witts, J.L.
- Nieweg, H.O. in Heinrich: Vitamin B12-Symposium
Abels, J. (1961) S.610
Veeger, W.
Hellemans, N.
- Nonne zit. nach Janzen Dtsch.med.Wschr. 296
(1964)
- Oxenhorn, S. Malabsorption Syndrome: Intestinal
Estren, S. Absorption of Vitamin B12
Wasserman, L.R. Ann.Intern.Med. 48:30 (1958)
Adlersberg, D.
- Overzier, C. Price-Jones-Kurve 4,6,15f,20
Systematik d.Inneren Medizin 3.Aufl.
(1970)

- Paeaekkoenen, M. Scand.J.Gastroenterol. 12 (5) 599-603
Aukee, S. 1977/ED=1978.O2
Jussila, J.
- Papageorgiou, A. Folia haemat. (Frankfurt) 5, 70 (1961)
Wolgers, G.H.
- Paulson, M. J.Amer.med.Ass. 156, 1556 (1954)
Harvey, J.C.
- Plum, P. Acta med.scand. 102, 449 (1939)
Warburg, E.
- Pollycove, M. New Engl.J.Med. 255, 1219 (1956)
Colbert, M.J.
- Ponto, J.A. Am.J.Hosp.Pharm. 37 (10) 1294, 1296
1980/ED=1981.O2
- Posth, H.E. Med.Klin. 57, 789 (1962)
Pribilla, W.
Faillard, H.
- Pribilla, W. Der Vitamin B12-Stoffwechsel und seine
Störungen
Blut, Band VIII S.487-501 (1962)
- (1) Diagnostische Maßnahmen bei Vitamin B12-
Mangelanämien
Dtsch.med.Wschr. Nr.5:210 (29.1.1965)
- (2) Megaloblastische Anämien
Med.Welt 24/Heft 17:670 (1973)
- (3) Die Anwendung von radioaktivem Vitamin
B12 in der Klinik
Folia haemat. Neue Folge Bd.6:192-200
(1961) Heft 1-3
- (4) Dtsch.med.Wschr. 92, 1774 (1967)
- (5) Der Schilling-Test
Dtsch.med.Wschr. 39:1774 (29.9.1967)
- (6) Psychische Störungen bei Vit.B12-Mangel
Mat.Med.Nordm. 22:77 (1970)
- Quito, M.G. J.Pediat. 64, 241 (1964)
Leikin, L.S.
Hung. M.

- Sutter, N.
Riedler, G.
Toenz, O. Helv.Paediatr.Acta. 33 (3) 267-74
1978/ED=1979.03
- Svenseid et al. J.biol.chem. 190, 791 (1951)
- Schade, S.G.
Feick, P.
Muckerheide, M.
Schillin, R.F. Occurrence in Gastric Juice of Antibody
to a complex of Intrinsic Factor and
Vitamin B12
The New Engl.J.of Med. 275 S.528 (1966)
- Schattner, A.
Geltner, D.
Bentwich, Z. Harefuah, 98, (7) 304-6 /1980/ED=1981.02
- Scheid, W. Nervenarzt 11, 568 (1938)
- Schilling, R.F.
Deiss, W.P. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 83, 506 (1953)
- (1) Intrinsic Factor Studies II
J.Labs. & Clin.Med. Vol. 42 No.6:860
(1953)
- Schjonsby, H.
Halvorsen, J.F.
Hofstad, T.
Hovdenak, N. Gut. 18 (10) 795-9/1977/ED=1978.04
- Schmidt, M. Untersuchungen zur Feststellung der
Grenzen des differentialdiagnostischen
Aussagewertes der Radio-Vitamin-B-12-
Resorptionsteste, durchgeführt im Ganz-
körperzähler
Fortschr. Röntgenstrahl. 111:665 (1969)
G.Thieme Verlag, Stuttgart
- Scholz, V. Vitamin B12-Resorptionsstörungen und
Nervensystem - Zur Frage der Spezifität
des pathologischen Schillingtestes
Dtsch.Ges.wesen 24, 1815 (1969)
- Schwartz, M.
Lous, P.
Meulengracht, E. Lancet II, 1200 (1958)
- Stadtman, E.R.
Overath, P.
Eggerer, H.
Lynen, F. Biochem.biophys.Res.Comm. 2, 1 (1960)
- Strachan, R.W.
Henderson, J.G. J.Med. 34, 135 (1965)

- Streiff, R.R. Folate Deficiency an Oral Contraceptives
JAMA, Vol. 214, No. 1:105 (1970)
- Sturm, A. Vitamin B12 S.512
Vitamin B12-Mangelanämien S.113-115
S. 95-96, S.358
Sturm, Grundbegriffe der inneren Medizin
12. Aufl.
- Taylor, K.B. Lancet II, 106 (1959)
- Thompson, R.H.S. Biochem.Disorders in Human Disease
Cumings, J.M. 2nd Ed.J.&A.Churchill Ltd., London
548-597 (1964)
- Tudhope, G.R. Lancet I, 703 (1963)
Wilson, G.M.
- Undritz, E. Die Befunde der Routineuntersuchungen
Bragatsch, H. des Blutes gesunder Personen im Alter
Schweiz.med.Wschr. 93,388 (1962)
- Voigt, D. Zur Ätiologie, Differentialdiagnose
Keller, S. und Häufigkeit der Anämien im Alter
Brüschke, G. Dtsch.Gesundh.Wes.21,1695 (1966)
- Voss, R. Zur Klinik und Morphologie der mit
Psychose verlaufenden funikulären
Spinalerkrankung
Diss.Med.Fakultät Düsseldorf (1967)
- Waller, H.D. Blutkrankheiten im Alter, ihre Erkennung
Benöhr, H.C. und Therapie
Braun, H.J. Dtsch.Med.J. Heft 3/71 S.68
Castrillon-Oberndorfer, W.
- Walton, J.M. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 6, 45
Kiloh, L.G. (1953)
Osselton, J.W.
Farrall, J.
- Watson, G.M. Brit.Med.J. I, 13 (1952)
Witts, L.J.
- Watts, C.A.H. Lancet II, 599 (1960)
- Weimann, W. Z.ges.Neurol.Psychiat. 92, 433 (1924)
- Wells, C. Brit.med.J. II, 1128 (1954)
MacPhee, J.W.

- Wieck, H.H.
Pribilla, W.
Gercken, A.
(1)
(2)
(3)
- Med.Welt 9, 437 (1965)
Nervenarzt 20, 268 (1949)
Fortschr.Neurol.Psychiat.17, 393 (1949)
Med.Welt 4, 197 (1964)
- Wiener, J.S.
Hope, J.M.
- J.Amer.med.Ass. 170, 1038 (1959)
- Wild, H.
Bley, C.
- Med.Klin. 47, 368 (1952)
- Wildmanns, W.
- Dtsch.med.Wschr. 89, 44 (1964)
- Wilkinson, J.F.
- Lancet I, 249, 291, 336 (1949)
- Wilson, I.H.
- Nutr.Rev. 23, 33 (1965)
- Witts, L.J.
- Brit.med.Bull. 12, 14 (1956)
- Wohlwill, F.
- Z.ges.Neurol.Psychiat. 8, 293 (1912)
- Wokes, F.
Badenoch, J.
Sinclair, H.M.
- Amer.J.clin.Nutr. 3, 375 (1955)
- Wood, H.G.
Kellermeyer, R.W.
Stjernholm, R.
Allen, S.H.G.
- Ann.N.Y.Acad.Sci. 112, 661 (1964)
- Woltmann, H.W.
(1)
- Amer.J.med.Sci. 157, 191 (1919)
Arch.intern.Med. 21, 799 (1918)
- Zaraphonetis, Ch.J.D.
Overman, R.L.
Molthan, L.M.
- Unique sequence of pernicious anemia,
polycythemia and acute leukemia
Blood 12:1011 (1957)

Lebenslauf

Am 12.9.1936 wurde ich, Michael Walter, als zwölftes Kind des prakt. Arztes Dr.med. Otto Walter und seiner Ehefrau Wally, geb. Fröhlich zu Berlin-Tempelhof geboren.

Ich bin röm.-kath. Konfession.

1942 Einschulung

1946 Canisius-Kolleg, Berlin

1950 nach dem Tode des Vaters Abgang vom Gymnasium und Erlernen des Bäckerhandwerkes

1954 Gesellenprüfung

Während der Berufstätigkeit Besuch des Abendgymnasiums bis zum Erwerb der Mittleren Reife.

Aufgrund der schlechten Verdienstmöglichkeiten im Bäckerhandwerk sah ich mich gezwungen, diesen Beruf aufzugeben.

1956 ging ich ins Kohlenbergwerk unter Tage.

In den folgenden Jahren verdiente ich mir meinen Lebensunterhalt als Bauarbeiter und Fernfahrer.

1960 verpflichtete ich mich für 4 Jahre als Freiwilliger zur Fallschirmtruppe der Bundeswehr.

1965 bestand ich als Externer die Reifeprüfung vor dem Schulsenator von Berlin.

1966 wurde ich als Vet.-Mediziner an der FU-Berlin immatrikuliert.

1967 Vorphysikum

WS 67/68 Fakultätswechsel zur Humanmedizin

7.10.69 Physikum der Humanmedizin FU-Berlin

10.2.73 Staatsexamen FU-Berlin

Vom 1.3.73 - 14.4.74 Medizinalassistentenzeit bei

Frau Prof.Dr.med. Falck Bürgerspital Berlin (Internie)
und St.Willibrordus-Spital, Emmerich (Chirurgie)

Vom 15.4.74 bis 30.3.75 Vollassistent St. Willibrordus-Spital,
Emmerich (Chirurgie)

Vom 1.4.75 bis 15.1.77 Assistent der Chirurgie im Kreiskranken-
haus Donaueschingen.

16.1.77 bis 31.3.77 Assistent der Inneren Abt. Kreiskranken-
haus Donaueschingen als Repititorium, da eine
Niederlassung als prakt. Arzt bevorstand.

Seit dem 1.4.77 niedergelassener prakt. Arzt in Blumberg
(Schwarzwald-Baar-Kreis).

Seit 16.4.1968 verheiratet

16.10.1969 Geburt meines Sohnes Clemens

11.02.1974 Geburt meiner Tochter Christina

3.10.1976 Geburt meiner Tochter Gabriela

18.07.1980 Geburt meines Sohnes Georg

30.12.1981 Geburt meines Sohnes Dominic

Michael Wally

